GH.S. BĂCANU

MEDICAȚIA antidiabetică

Scanned with OKEN Scanner

Conf. Dr. Gh. S. Băcanu

MEDICAŢIA ANTIDIABETICĂ

Centrala Industrială de Medicamente şi Coloranţi
Bucureşti
1972

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚA

O lucrare despre medicația antidiabetică actuală s-a dovedit o sarcină mult mai laborioasă decît am considerat-o inițial. În fața unei bibliografii imense, cu multe date contradictorii, am încercat să selecționăm pe cele mai larg admise. Dar mai ales am dorit să prezentăm o serie de aspecte practice ale tratamentului actual al diabetului zaharat, rezultate și din experiența noastră clinică dobîndită în cei douăzeci de ani de activitate în domeniul bolilor metabolice și de nutriție, timp în care am supravegheat aproximativ 6.000 de diabetici.

Faptul că Organizația Mondială a Sănătății a fixat ca temă, pentru Ziua Mondială a Sănătății din 1971, „O viață normală pentru diabetic", subliniază că acest deziderat este necesar și posibil de realizat.

Totuși azi, cînd pe suprafața globului numărul diabeticilor cunoscuți se apreciază la aproximativ 40 de milioane și cel puțin tot atîția se consideră a nu fi cunoscuți, iar morbiditatea este în continuă creștere, diabetul rămîne încă o problemă nerezolvată.

Considerăm că nu este ușor să tratezi corect un bolnav de diabet zaharat, datorită mai ales faptului că fiecare diabetic necesită un anumit regim alimentar, iar atunci cînd acesta nu este suficient, fiecăruia i se potrivește cel mai bine un anumit medicament (sau o anumită asociație) din medicația antidiabetică, a cărui doză și mod de administrare trebuie corelate, de-a lungul vieții bolnavului, rezultatelor examenului clinic și biologic, apariției unor boli asociate sau complicații.

În ciuda acestui aspect complex al terapiei diabetului zaharat, care nu trebuie exagerat, după cum nu trebuie nici subestimat, cunoașterea și urmărirea atentă a bolnavului permite medicului inițiat adoptarea celei mai judicioase atitudini terapeutice.

Sarcina întocmirii lucrării a fost îngreunată de faptul că, în ultimul timp, utilitatea unor medicamente antidiabetice a început să fie contestată. O asemenea situație privește preparatele de insulină cu acțiune intermediară și prelungită, cît și tolbutamidul.

Subliniind unele rezerve față de aceste medicamente, urmează ca în anii viitori în urma cercetărilor retrospective și prospective să se ajungă la concluzii mai precise ; deocamdată ar fi însă prematur să se renunțe la aportul lor în terapia diabetului zaharat.

Scanned with OKEN Scanner

Prin lucrarea de față am dorit să prezentăm o înmănunchere cît mai cuprinzătoare de date privind medicația antidiabetică, dorință care s-a îmbinat cu inițiativa Centralei Industriale de Medicamente și Coloranți de a edita o serie de materiale pe această temă.

În ce măsură am reușit acest lucru, o pot spune însă, numai cei ce vor studia lucrarea. Iar dacă pe parcurs ei vor sesiza și o serie de lipsuri pe care eventual, vor avea amabilitatea să ni le comunice, îi rugăm să primească mulțumirile noastre anticipate.

AUTORUL

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

PREFAȚĂ ... 3

INTRODUCERE ... 9

DIABETUL ZAHARAT ... 12

Cîteva date din istoria diabetului zaharat ... 12
Definiția diabetului zaharat ... 13
Etiologia diabetului zaharat ... 13
Clasificarea diabetului zaharat ... 14
Cîteva date despre patogenia diabetului zaharat ... 23
Fiziopatologia diabetului zaharat ... 27
Diagnosticul pozitiv și depistarea precoce a diabetului zaharat ... 32
Diagnosticul diferențial al diabetului zaharat ... 32
Complicațiile diabetului zaharat ... 32
Principii de tratament în diabetul zaharat ... 38

INSULINA ... 49

Proprietățile fizico-chimice ale insulinei ... 52

Structura insulinei ... 53
Sinteza insulinei proinsulina ... 54
Secreția insulinei ... 57
Transportul și metabolismul insulinei ... 59
Metoda de evidențiere a insulinei în sînge ... 61
Diabetul zaharat și insulinemia ... 64
Mecanismul de acțiune al insulinei ... 66
Insulina și metabolismul glucidelor ... 69
Acțiunea insulinei asupra metabolismului lipidic ... 71
Insulina și metabolismul proteinelor ... 72
Efectele insulinei asupra metabolismului hidroelectrolitic ... 73
Antagoniștii insulinei ... 73

Folosirea insulinei în tratamentul diabetului zaharat ... 81
Preparatele de insulină ... 81
1. *Insulina cu acțiune rapidă* ... 82

Scanned with OKEN Scanner

Insulina obişnuită 82
Tratamentul cu insulină în coma diabetică 84
Insulina Novo actrapid 88

2. *Insuline cu acţiune intermediară* 88

Isophan zinc insulina 88
Diinsulinele 90
Insulina semilentă 90
Insulina rapitard 90

3. *Insuline cu acţiune prelungită* 90

Protamin zinc insulina 90
Insulina Novo lente 91
Insulina ultra lente 91
Long insulina 91
Tratamentul cu insulină la diabetic cu ocazia unei intervenţii chirurgicale 95
Tratamentul cu insulină la gravida diabetică 98
Efecte secundare ale tratamentului cu insulină 99
Reacţiile alergice 99
Lipodistrofia 100
Abcesele 101
Durerile la locul injecţiei 101
Tulburările de vedere 101
Edemele insulinice 101
Hipoglicemia 102
Insulinorezistenţa 113
Tratamentul insulinorezistenţei 116

TERAPIA ORALĂ A DIABETULUI ZAHARAT 117
Derivaţi de sulfoniluree 120

Mecanismul de acţiune al derivaţilor de sulfoniluree 121
Indicaţiile derivaţilor de sulfoniluree în tratamentul diabetului zaharat 127
Tehnica tratamentului cu derivaţi de sulfoniluree 129
Contraindicaţiile derivaţilor de sulfoniluree 132
Insuficienţa secundară a derivaţilor de sulfoniluree 135
Avantajele derivaţilor de sulfoniluree 136
Inconvenientele derivaţilor de sulfoniluree 136
Efectele secundare ale derivaţilor de sulfoniluree 136
Hipoglicemia 136
Manifestările digestive 138
Manifestările cutanate şi mucoase 138
Febra medicamentoasă 138
Icterul colostatic 138
Sistemul nervos 138
Accidente hematologice 139
Efectul antabuz 140

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea asupra tiroidei 141
Efectele teratogene 141
Metabolismul porfirinelor 141
Preparate antidiabetice de tip sulfoniluree 142
Acetohexamid 142
Carbutamid (Bz 55) 143
Clorpropamid 143
Cicloral 144
Glibenclamid 145
Glycodiazin 147
Tolbutamid 147
Tolazamid 148
Derivaţi de biguanidină 150
Mecanismul de acţiune al biguanidinelor 151
Indicaţiile derivaţilor de biguanidină în tratamentul diabetului zaharat 155
Tehnica tratamentului cu derivaţi de biguanidină în diabetul zaharat ... 157
Contraindicaţiile derivaţilor de biguanidină 158
Efectele secundare ale derivaţilor de biguanidină 159
Dimetilbiguanidina 163
Glucophage retard 164
Feniletilbiguanidină 165
Butilbiguanidină-silubin 167
TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ASOCIAT ÎN DIABETUL ZAHARAT ... 168
Asocierea preparatelor orale antidiabetice 168
Asocierea medicaţiei orale antidiabetice cu insulină 170
ZAHARINA 171
CICLAMATII 172
BIBLIOGRAFIE 174

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Diabetul zaharat, cu toate că este cunoscut ca boală de aproximativ 3 500 de ani, ridică şi în prezent nenumărate probleme de etiopatogenie, de diagnostic şi depistare precoce, de tratament şi de sănătate publică, în rezolvarea cărora sînt antrenaţi un număr important de cercetători şi de medici de diferite specialităţi. Multe din eforturile făcute pentru elucidarea problemei diabetului zaharat au fost încununate de succes şi cea mai importantă realizare din punct de vedere practic o considerăm pe aceea a descoperirii insulinei. În plus, stabilirea unui regim alimentar corespunzător, introducerea preparatelor orale, studiile asupra etiopatogeniei şi epidemiologiei diabetului au constituit succese incontestabile.

În ciuda acestor cuceriri, nu avem încă o definiţie suficient de corespunzătoare a diabetului, terminologia folosită este foarte diversă nu numai în ţări diferite, dar chiar în cadrul aceluiaşi oraş, inclusiv la noi, testele de depistare precoce şi metodele de dozare a glicemiei nu sînt nici pe departe uniforme, metodele de tratament diferă în raport cu cunoaşterea problemei. Toate acestea creează multe confuzii şi greutăţi reale în interpretarea corectă a rezultatelor obţinute de diferiţi cercetători şi chiar în asistenţa medicală a bolnavilor de diabet zaharat.

În lucrarea de faţă se va folosi terminologia şi clasificarea recomandată într-un raport tehnic al O.M.S. (Geneva 1965), pe care, deocamdată, o considerăm ca foarte judicioasă şi care îşi face loc din ce în ce mai larg în literatura medicală internaţională. În ceea ce priveşte problemele de etiopatogenie se vor prezenta numai acelea care au importanţă mai deosebită, fără a aprofunda acest aspect, care nu constituie subiectul lucrării de faţă. Se vor trece în revistă problemele de diagnostic, insistînd asupra diagnosticului precoce, de diagnostic diferenţial, complicaţii şi principii terapeutice.

Se va insista pe larg, asupra medicaţiei antidiabetice, care reprezintă obiectul acestei lucrări.

Folosirea unei medicaţii este totdeauna mai judicioasă, cînd se cunosc cît mai multe date despre medicamentele respective. Aceasta este tot atît de adevărat şi în diabetul zaharat, al cărui tratament are cîteva particularităţi :

— durează toată viaţa, diabeticul nu poate fi scos din evidenţă după vindecare, ca în cazul tuberculozei sau luesului şi nici nu va fi pensionat odată cu fixarea diagnosticului aşa cum se întîmplă de cele mai multe ori cu bolnavul neoplazic ;

Scanned with OKEN Scanner

— diabetul zaharat are un tratament și un prognostic mai bun decît alte boli cronice : nefrita cronică, ciroza hepatică, poliartrita reumatoidă etc. ;

— tratamentul diabetului zaharat nu înseamnă totdeauna medicamente, de multe ori regimul alimentar și exercițiul fizic sînt suficiente ;

— medicamentele antidiabetice folosite la un moment dat pot deveni inutile sau un anume medicament nu mai corespunde stării actuale a bolnavului și trebuie înlocuit cu altul ;

— tratamentul corect indicat și respectat asigură diabeticului o viață și o capacitate de muncă normală, o longevitate asemănătoare cu a nediabeticului.

Tratamentul corect al diabeticului zaharat urmărește să compenseze diabetul, să echilibreze tulburarea metabolică, respectiv să asigure pe lîngă o stare clinică bună și valori ale glicemiei și glicozuriei cît mai apropiate de cele fiziologice.

Este absolut greșit ca în urmărirea diabeticului să ne mulțumim cu afirmația bolnavului că se simte bine. O asemenea afirmație ar fi posibil să inducă în eroare, cînd valorile glicemiei și glicozuriei sînt profund patologice. În general, un diabetic cu o glicemie „à jeun" peste 150 mg% și cu glicozurie de 24 de ore mai mare de 10 g este insuficient tratat.

După cum afirmă Candau (62), diabetul zaharat rămîne o boală serioasă, în care neglijarea tratamentului prescris expune la complicații grave, cum ar fi coma diabetică, cecitatea, afecțiuni renale și ale sistemului nervos, infecții cutanate și mai ales complicații vasculare.

În asigurarea tratamentului optim un rol deosebit de important îl are și contribuția pozitivă a bolnavului și condițiile social-economice. Acestea din urmă pot fi exemplificate prin faptul că în Africa, 10—30% din bolnavii diabetici internați sînt în comă, responsabilă încă de jumătate din decese — Sankalé (266).

În țara noastră, organizarea actuală a asistenței medicale asigură diabeticilor asistență medicală calificată și gratuită, medicamente antidiabetice gratuite, încadrarea în toate activitățile productive în raport cu pregătirea lor profesională, cu excepția acelor cîtorva profesiuni a căror exercitare este contraindicată pentru diabeticii insulinodependenți.

Atunci cînd exista numai insulina obișnuită, tratamentul diabetului zaharat era mai simplu, fiindcă nu era de ales. Apariția insulinei cu acțiune intermediară sau prelungită și apoi introducerea derivaților de sulfoniluree și biguanidine (fiecare cu numeroase preparate) a complicat foarte mult problema tratamentului, existînd riscul ca unii bolnavi să fie mai prost tratați.

Alegerea celei mai corespunzătoare medicații antidiabetice pentru diabeticul respectiv în etapa de evoluție dată, nu este ușoară și dacă se spune că tratamentul cu digitală este o artă, considerăm că nu exagerăm dacă afirmăm că și tratamentul cu antidiabetice este o artă. Și în cazul medicației antidiabetice, nu este justificat să se renunțe la un medicament care dă rezultate foarte bune, pentru un medicament nou al cărui mod de acțiune și efecte secundare nu sînt încă bine cunoscute și de asemenea, nu este justificat să se continue cu un medicament depășit, atunci cînd

Scanned with OKEN Scanner

avem un nou medicament cu acţiune mai apropiată de mecanismele fiziologice, mai bine tolerat, cu o posologie mai simplă şi inofensiv.

În lucrare se prezintă pe larg aspecte legate de proprietăţile fizico-chimice, mecanismul de acţiune, metabolismul, indicaţiile, contraindicaţiile, efectele secundare, posologia şi prezentarea celor două mari categorii de medicamente antidiabetice : insulina şi preparatele orale.

În primul rînd, ne-am referit la preparatele antidiabetice folosite curent în ţara noastră, am descris preparatele prevăzute pe lista de import şi am amintit şi unele preparate cu care am lucrat, avîndu-le ca mostre medicale. Am procedat astfel, deoarece este posibil ca bolnavul diabetic să se prezinte cu un medicament despre care medicul este bine să fie avizat.

Lucrarea îşi va justifica apariţia în măsura în care va aduce o contribuţie la elucidarea unora din aspectele atît de diverse ale medicaţiei antidiabetice, în primul rînd pentru medicul de medicină generală, dar într-o oarecare măsură şi pentru specialistul de boli interne sau alt specialist care trebuie să îngrijească un bolnav de diabet zaharat pentru boala sa metabolică, pentru o complicaţie a acesteia sau pentru o boală asociată.

Scanned with OKEN Scanner

DIABETUL ZAHARAT

CÎTEVA DATE DIN ISTORIA DIABETULUI ZAHARAT

Cele mai vechi date scrise în legătură cu simptomele și tratamentul diabetului se pare că sînt cele din papirusul Ebers, care ar data de la anul 1550 î.e.n., și în care există o referire la tratamentul poliuriei (290).

Araeteus din Cappadochia este considerat primul care, cu aproximativ 2000 de ani înainte, folosește termenul de diabet, despre care spunea : „Diabetul este o afecțiune enigmatică și rară. Bolnavii au o sete nepotolită, elimină mai multă urină decît lichidele ingerate, deoarece carnea și oasele se topesc și se elimină în urină. Slăbirea ia proporții mari în mod rapid și după o viață chinuită și plină de dureri, urmează destul de repede moartea“ — Stöcker (290). De atunci s-au schimbat foarte multe, în sens pozitiv, în înțelegerea și tratamentul bolii. Din nefericire, azi diabetul nu mai este rar, dar în multe privințe a rămas o afecțiune enigmatică. De-a lungul anilor s-au adus o serie de contribuții la cunoașterea acestei boli, ca acelea ale lui Galen, Susruta, Ciang-king ; Avicenna (Ibn-Sina), care descrie gangrena diabetică în jurul anului 1000 e.n. (101).

În 1642, Wirsung descoperă canalul care îi poartă numele, iar în 1677, Conrad Brunner a făcut o pancreatectomie parțială la cîine, determinînd apariția simptomelor diabetului pe o perioadă de 11 zile, simptome pe care nu le-a interpretat corect.

Thomas Willis, în 1674, gustînd urina, constată că la unii diabetici aceasta are gust dulce ca mierea și Cullen adaugă la cuvîntul diabet pe cel de „mellitus“ (miere). În 1774, Mathaeus Dobson determină glucoza în urină cu mijloace chimice, iar determinarea glicemiei se face în 1811, de Wollaston, dar numai pentru valori care depășeau 600 mg%.

În 1869, Paul Langherhans, student în medicină la Berlin, a descris insulele pancreatice.

La 8 iunie 1889, J. von Mering și O. Minkowski publică obținerea diabetului zaharat experimental prin pancreatectomie totală la cîine. Despre această realizare diabetologul american Major spunea : „Faptul că s-a descoperit că pancreatectomia duce la diabet zaharat, care pune viața în pericol, poate că a fost contribuția cea mai mare pentru studiul diabetului și poate una din cele mai mari descoperiri ale medicinii“. A început de atunci, explorarea modernă a diabetului zaharat și cercetările pentru o terapie etiologică — Stöcker (290).

Scanned with OKEN Scanner

Au urmat cercetările pentru descoperirea insulinei la care au contribuit printre alţii G. Zuelzer, E. L. Scott, J. Murlin, J. Kleiner, dar îndeosebi Paulescu la Bucureşti (56).

Banting şi Best în 1922, sînt primii care tratează un diabetic cu insulină, dar despre acesta vom discuta mai pe larg la capitolul respectiv.

Wielder (1927) demonstrează că insulina este secretată de celulele beta ale pancreasului endocrin (208).

În 1937, Young obţine diabet zaharat la cîine prin injecţii de extract de lob anterior de hipofiză, iar Dunn şi Sheehan (1943) produc diabet experimental cu ajutorul aloxanului, care distruge selectiv celulele beta.

Sanger (1955) stabileşte structura insulinei, iar Yalow şi Berson (1960) reuşesc să dozeze radioimunologic insulinemia.

Din anul 1955, în terapia diabetului zaharat s-au introdus preparatele orale de tip sulfoniluree şi derivaţii de biguanidină.

Cercetările care privesc diabetul zaharat continuă cu asiduitate. Se afirmă că speranţele pentru vindecarea definitivă a diabetului nu sînt spulberate, dar pentru aceasta se pare că mai sînt necesare încă multe eforturi, dat fiind că afirmaţia lui Morgagni din 1765 : „diabetul este o afecţiune cu o localizare neprecisă“ rămîne încă valabilă şi mărturisesc că personal nu intuiesc încă posibilitatea vindecării diabetului zaharat.

DEFINIŢIA DIABETULUI ZAHARAT

Definiţiile diabetului zaharat de la aceea a lui Araeteus din Cappadochia şi pînă în prezent sînt numeroase şi toate insuficiente. Dar nu poate fi altfel, atîta vreme cît încă nu cunoaştem cu certitudine cauza diabetului zaharat, aşa după cum aprecia recent chiar Best (38).

Una din cele mai cuprinzătoare definiţii, inspirată după Duncan (101), Krall (147), Levine (166), Milcu (206), şi Mincu (211), consider că ar fi următoarea :

Diabetul zaharat este o boală metabolică, de cele mai multe ori determinată genetic, cu evoluţie cronică şi stadială, în care lipsa sau scăderea insulinei eficiente determină scăderea glucozei celulare, urmată de hiperglicemie, care dacă nu este corectată, antrenează perturbări ale metabolismului lipidic, proteic şi ale echilibrului hidroelectrolitic.

Desigur această definiţie nu are pretenţia de a fi cea mai completă, dar ea vrea să sublinieze că diabetul zaharat este o boală metabolică şi nu o boală de nutriţie, aşa cum sînt obezitatea (de cele mai multe ori), denutriţia, hipo şi avitaminozele, unele anemii etc.

Definiţia de mai sus subliniază rolul important al eredităţii în etiologia diabetului zaharat, evoluţia stadială şi faptul că tulburarea metabolică nu este redusă la tulburarea metabolismului glucidic, ci este interesat întregul metabolism, avînd ca tulburare biologică evidentă hiperglicemia.

ETIOLOGIA DIABETULUI ZAHARAT

Azi există un acord aproape unanim în a recunoaşte ereditatea drept cauză majoră în etiologia diabetului zaharat. Diabetul zaharat este boala ereditară cu cea mai largă răspîndire în populaţie (231). În ceea ce priveşte modul de transmitere a diabetului, în ultimul timp cei mai mulţi

Scanned with OKEN Scanner

autori printre care Pavel, Pieptea (231), Laurent (156) consideră că transmiterea este de tip dominant. Multă vreme s-a considerat că transmiterea ereditară este de tip recesiv, dar bolile recesive au o concordanţă mult mai mare, adesea completă în cazul gemenilor univitelini, „doza" genetică dublă de material purtător de boală din structura homozigoţilor fiind suficientă să transmită boala patentă fără intervenţia factorilor de mediu. Concordanţa diabetului este incompletă în cazul gemenilor univitelini, ceea ce sugerează că structura genetică a acestora este neomogenă, că este vorba de heterozigotism, deci boala s-ar transmite dominant.

În afara diabetului ereditar, trebuie să admitem existenţa diabetului zaharat cîştigat, aşa cum este diabetul pancreatic şi cel endocrin.

Factorii de mediu fizic extern, cum sînt mai ales supraalimentaţia, sedentarismul, stressul psihic, joacă un rol important atît în declanşarea precoce a stadiului manifest al diabetului zaharat, cît şi în apariţia posibilă a unui diabet zaharat neereditar. Recunoaşterea unei etiologii complexe (ereditate, afecţiuni pancreatotrope şi endocrine, factor de mediu extern), în apariţia diabetului zaharat are o importanţă deosebită pentru profilaxia relativă a bolii, pentru a stabili sarcinile unei acţiuni eficiente de depistare, în primul rînd în focarele diabetogene.

Obezitatea, prezentă sau în antecedentele personale apropiate ale diabeticului, cauzată aproape în exclusivitate de supraalimentaţie, este întîlnită la aproximativ 70% din diabetici, aşa cum reiese din numeroase lucrări, cum sînt şi cele ale lui Pavel (234) şi Mincu (209).

Butterfield (56) afirmă că vor deveni diabetici acei obezi care prezintă o perturbare ereditară a celulelor beta insulare, pe care obezitatea o demască. Există o rezistenţă a ţesuturilor la insulină care poate fi datorită supraîncărcării adipoase a celulelor sau unui blocaj parţial al filtraţiei insulinei spre ţesuturi. Oricare ar fi situaţia, glucoza fiind puţin utilizată în muşchi din cauza inactivităţii obezului, trebuie să fie consumată de alte ţesuturi care cer mai multă insulină, iar celulele beta fiind „slabe" nu răspund la apel. Diabeticul obez îşi poate restabili metabolismul glucidic pierzînd din greutate şi crescînd astfel utilizarea glucozei de către muşchi. Exerciţiul fizic contribuie la ameliorare activînd circulaţia sanguină.

CLASIFICAREA DIABETULUI ZAHARAT

Etiologia poate fi folosită ca unul din cele mai bune criterii pentru clasificarea diabetului zaharat. Acest fapt a determinat un comitet de experţi O.M.S. să propună în 1964 (227) diferenţierea diabetului zaharat în primar, pancreatic, endocrin şi iatrogen. Asupra acestei probleme, am insistat pe larg împreună cu Anghelescu şi Ţurcanu într-o lucrare apărută în 1968 (21).

DIABETUL ZAHARAT PRIMAR (ereditar, genetic, esenţial, idiopatic) se caracterizează şi prin aceea că are evoluţie stadială ; asupra importanţei acesteia insistă şi Collin de l'Hortet (69), Duncan (101), Fitzgerald (115), Fajans şi Conn (108), Lupescu (187), Mincu (208) şi alţii.

Stadiile evolutive ale diabetului zaharat primar sînt :

— diabet potenţial (prediabet) ;

Scanned with OKEN Scanner

— diabet latent ;
— diabet asimptomatic (chimic, subclinic) ;
— diabet manifest sau clinic.

Diabetul potențial (prediabet) este considerat perioada de la concepție pînă la apariția unei perturbări a metabolismului glucidic depistată cu ajutorul testului de toleranță la glucoză sensibilizat cu cortizon (TTGC). În această perioadă nu se poate evidenția cu mijloacele de care dispunem în prezent, vreo modificare a metabolismului glucidic. Anamneza este elementul primordial care ne permite să identificăm acest stadiu. Vom considera ca avînd diabet potențial, orice subiect care are o rudă de sînge cu diabet zaharat. Sînt considerate ca fiind prediabetice și femeile care au născut copii vii sau morți cu greutate de 4 500 g sau mai mult, cît și acelea cu multe avorturi spontane sau cu mortinatalitate crescută. S-a propus ca cifra pentru greutatea copilului la naștere să fie scăzută la 4 000 g.

Obezul, în primul rînd cel cu obezitate de tip android, trebuie considerat ca avînd diabet potențial.

În acest stadiu, Camerini-Davalos (60), Pfeiffer (239) au descris modificări ale insulinemiei, ale activității insulinice a plasmei, ale acizilor grași liberi, modificări morfologice la nivelul membranei bazale capilare.

Cei mai mulți autori consideră termenul de diabet potențial identic cu cel de prediabet, în timp ce alții încearcă să le dea la fiecare o înțelegere deosebită.

Diabetul latent este stadiul care urmează diabetului potențial și este identificat prin faptul că TTGC este pozitiv. Testul de toleranță la glucoză și cortizon constă în faptul că înainte cu 8 ore și cu 2 ore de a se face încărcarea cu glucoză, pacientul primește cîte 50 mg cortizon acetat sau 10 mg prednison. Creșterea glicemiei cu peste 30 mg față de valorile obținute la testul de toleranță la glucoză, este interpretată ca un TTGC pozitiv.

Diabetul zaharat asimptomatic (chimic, subclinic) este stadiul în care glicemia „à jeun" este normală, dar testul de toleranță la glucoză (TTG) sau testul cu tolbutamid intravenos (TT. i.v.) sînt pozitive.

Pentru identificarea acestui stadiu se utilizează cel mai frecvent testul de toleranță la glucoză pe cale orală (denumire veche : proba hiperglicemiei provocate). Încărcarea cantitativă cu glucoză este diferită de la un autor la altul. De obicei se administrează pe cale orală 50 g glucoză dizolvată în 250 ml apă sau 100 g glucoză dizolvată în 400 ml apă. Se poate adăuga pentru corecția gustului, pentru a evita vărsăturile, suc de lămîie.

Se insistă asupra cîtorva măsuri, care să permită obținerea unor rezultate exacte. Astfel, în cele trei zile care preced executarea TTG, pacientul respectiv este necesar să ingere un regim alimentar în care cantitatea de glucide să nu fie mai mică decît 250 g ; în timpul executării testului, pacientul va rămîne în repaus, nu va fuma.

Numărul de determinări ale glicemiei propus de diferiți autori este de asemenea variabil.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce ne privește, noi procedăm în felul următor : după respectarea regimului amintit mai sus în cele trei zile care preced testul și după 12 ore de post, se recoltează sînge capilar pentru determinarea glicemiei. Se administrează oral 100 g glucoză în 400 ml apă, la care se adaugă lămîie, cantitatea fiind ingerată în cinci minute. Se recoltează sînge arteriolo-capilar din pulpa degetului, pentru determinarea glicemiei la 1 și 2 ore de la ingestia glucozei.

Proba folosită de noi în mod curent pentru dozarea glucozei sanguine este Hagedorn-Jensen.

În ceea ce privește interpretarea rezultatelor, sîntem de acord, în parte, cu Schliack (268) : testul este negativ atunci cînd glicemia la o oră nu depășește 150 mg% și la două ore nu depășește 120 mg% ; testul este pozitiv cînd glicemia la o oră depășește 180 mg%, iar la 2 ore depășește 150 mg%. Se vor adăuga 13 mg% pentru fiecare decadă peste 50 de ani (227). Valori cuprinse între cifrele de mai sus obligă la urmărirea pacienților respectivi sau la executarea altor teste, ca TTi.v. sau TTGC.

Mincu (211) consideră anormală orice curbă hiperglicemică la individul sub 45 de ani, care depășește 120 mg% „à jeun", 160 mg% la o oră și 130 mg% la 2 ore după administrarea glucozei. La indivizii între 50—60 ani, consideră normalul pînă la 140 mg% la 2 ore după ingerarea glucozei.

Cînd interpretăm rezultatele unui test de depistare a diabetului zaharat, trebuie să știm care a fost metoda folosită pentru determinarea glicemiei și locul de recoltare a sîngelui.

Valorile normale ale glicemiei „à jeun", diferă după metoda folosită, după cum reiese din tabelul de mai jos.

TABEL NR. 1.

Valorile normale ale glicemiei „à jeun" în raport cu metoda utilizată
[după Fabiani citat de Mana și Tchobroutsky (193)]

Metoda	Valori medii mg%
Folin	100
Nelson-Somogy	80—100
Baudouin-Lewin	80—90
Hagedorn-Jensen (după defecație cadmică)	80—90
Autoanalizer Tehnicon	70—80
Metode enzimatice cu glucozoxidază	60—70

Testul cu tolbutamid intravenos (Unger-Madison) se va executa în aceleași condiții de pregătire a bolnavului ca și la TTG.

După un post de 12 ore și recoltarea sîngelui pentru glicemia „à jeun", se injectează intravenos, în timp de trei minute, 20 ml tolbutamid 5% (1 g tolbutamid). Se va determina glicemia la 20 și 30 de minute.

Dacă după 20 de minute de la injecție, glicemia va fi sub 75% față de glicemia „à jeun", testul este negativ ; iar dacă la 20 minute va fi peste

Scanned with OKEN Scanner

89% și după 30 minute peste 75%, testul va fi considerat patologic și persoana investigată va fi etichetată că prezintă un diabet zaharat asimptomatic.

Cele de mai sus, sînt redate în tabelul Nr. 2.

TABEL NR. 2.

Testul cu tolbutamid intravenos

Interpretarea rezultatului	Procentul scăderii glicemiei	
	20 minute	30 minute
Normal	sub 75%	—
Suspect diabet zaharat	între 75—89%	—
Diabet zaharat	peste 89%	peste 75%

Diabetul zaharat manifest (clinic) este stadiul în care se constată hiperglicemie „à jeun" cu sau fără glicozurie. În acest stadiu, diabetul zaharat poate prezenta o serie de complicații, dintre care cea vasculară (angiopatia) este cea mai frecventă. Desigur că în acest stadiu testul de toleranță la glucoză, testul lui Conn și Fajans, testul cu tolbutamid intravenos nu mai sînt necesare, diagnosticul de diabet zaharat fiind evident; ele ar constitui un efort suplimentar pentru celulele beta insulino-secretoare, de care este bine ca acestea să fie cruțate. Am făcut această subliniere, pentru că uneori, la bolnavi la care se constată o glicemie „à jeun" de 180—200 mg% și care au chiar rude de sînge cu diabet zaharat, li se practică testul de toleranță la glucoză, argumentîndu-se că o asemenea hiperglicemie nu este concludentă sau că glicozuria este absentă.

Cunoașterea evoluției stadiale a diabetului zaharat primar are o importanță cu totul deosebită, pentru motive pe care le menționăm mai jos :

— un subiect la care se constată o glicemie „à jeun" în limite normale, nu înseamnă că nu are diabet zaharat; acesta nu are diabet zaharat manifest, dar poate avea diabet într-unul din stadiile care preced stadiul manifest;

— un diabet zaharat manifest corect tratat, poate trece în stadiul de diabet zaharat asimptomatic, așa cum cel mai frecvent se constată la diabeticul obez, care a revenit la o greutate apropiată de cea ideală. Evoluția stadială a diabetului se face în ambele sensuri, iar în cazul amintit mai sus, nu este corect să se afirme că diabetul zaharat s-a vindecat fiindcă glicemia „à jeun" este normală. Mai întîlnim diabetici care afirmă că se vindecaseră de boala lor (ei susțin că așa au fost asigurați de un medic), dar că după ce au renunțat la regim, s-au îmbolnăvit din nou;

— înțelegerea evoluției stadiale clarifică și nelămurirea unora în legătură cu constatarea unei complicații oarecare a diabetului, cu ocazia depistării acestuia. Astfel aceștia pot pune, de exemplu, următoarea problemă : cum se poate explica prezența retinopatiei diabetice la un pacient

Scanned with OKEN Scanner

căruia abia acum i-a apărut diabetul ? Desigur că în asemenea cazuri se scapă din vedere faptul că diabetul adultului evoluează ani de zile fără a fi diagnosticat, timp suficient pentru apariţia angiopatiei.

Mulţi ani glicemia poate fi între 130—180 mg%, deci fără să apară glicozuria, iar la unele persoane în vîrstă, modificările de prag renal fac să existe hiperglicemii de peste 300 mg%, neînsoţite de glicozurie, deci fără factorul care antrenează apariţia poliuriei şi polidipsiei. Această subliniere este de natură să risipească nelămurirea acelora, care descoperă fortuit hiperglicemii neînsoţite de aşa-zisele semne clinice ale diabetului, respectiv de poliurie şi polidipsie, semne despre care noi accentuăm de fiecare dată, că sînt mult prea grosolane pentru diagnosticul de diabet zaharat ;

— cunoaşterea evoluţiei stadiale a diabetului asigură baza teoretică a organizării depistării precoce a bolii.

Evoluţia stadială a diabetului zaharat nu trebuie înţeleasă ca o fatalitate. Un descendent din părinţi diabetici nu va face în mod obligator diabet zaharat manifest, asimptomatic sau latent. El poate rămîne toată viaţa lui un prediabetic şi aceasta mai ales dacă va lua măsurile necesare în acest sens, asupra cărora o să revenim. Dacă totuşi diabetul va apare ca formă manifestă, este de dorit ca aceasta să aibă loc după 50—60 de ani.

Apariţia diabetului zaharat manifest la o vîrstă mai înaintată, va permite de obicei echilibrarea perturbării metabolismului glucidic numai cu regim alimentar sau cu acesta şi cu preparate orale şi numai foarte rar va fi nevoie de insulină.

*
* *

În afara diabetului zaharat primar, se admite azi de către cei mai mulţi diabetologi, inclusiv de O.M.S., forma de DIABET ZAHARAT SECUNDAR (dobîndit, cîştigat).

În diabetul zaharat secundar se includ diabetul zaharat pancreatic, diabetul zaharat endocrin, diabetul zaharat iatrogen.

Diabetul zaharat pancreatic apare atunci cînd o afecţiune pancreatică produce o distrucţie a parenchimului pancreatic, fără să se reducă concomitent raţia de glucide şi mai ales alimentele hiperzaharate. Asemenea situaţii pot apare (21, 204, 227) în :

— pancreatita acută sau cronică ;
— pancreatectomie parţială sau totală ;
— neoplasm de pancreas ;
— litiază de pancreas ;
— chist de pancreas ;
— hemocromatoză sau hemosideroză ;
— toxice beta celulare (aloxan, acid xanturenic, acid uric, acid dehidroscorbic).

Pentru a stabili etiologia pancreatică a unui caz de diabet, ne vom informa în antecedentele personale ale pacientului respectiv şi de afec-

Scanned with OKEN Scanner

țiuni pancreatotrope, cele mai importante fiind hepatita virotică și parotidita epidemică. Infecțiile virale pot distruge celulele beta (56). O serie de autori insistă asupra importanței litiazei biliare în apariția unui diabet zaharat pancreatic.

Diabetul zaharat endocrin apare drept consecință a exercitării excesive și prelungite a acțiunii unuia din hormonii recunoscuți că au o activitate hiperglicemiantă (contrainsulară). Afecțiunile endocrine care pot determina sau favoriza apariția diabetului zaharat sînt :

— acromegalia (exces de hormon somatotrop) ;
— boala Cushing (exces de ACTH și/ sau cortizol) ;
— feocromocitomul (exces de epinefrină) ;
— hipertiroidismul (exces de hormoni tiroidieni).

Diabetul zaharat iatrogen este acea formă care se consideră că a apărut secundar unei medicații, care printr-un mecanism sau altul determină apariția diabetului zaharat manifest. În această formă sînt incluse cazurile care apar după tratament cu corticoizi, saluretice, diazoxid, L-asparaginază.

Faptul că unele medicamente pot determina apariția unui diabet zaharat a fost constatat după introducerea în terapie a glucocorticoizilor, cînd s-a observat printre efectele secundare și apariția hiperglicemiei cu sau fără glicozurie. Acestei forme de diabet i s-a dat numele de „diabet steroid". Mecanismul prin care apare un asemenea diabet este complex dar reprezentat de activitatea neoglucogenezei, care crește de circa șapte ori peste nivelul normal.

Este necesar într-un caz dat, să se precizeze dacă glucocorticoizii au determinat într-adevăr apariția diabetului zaharat sau ei au adus în stadiul manifest un diabet zaharat care pînă atunci se afla într-unul din stadiile preclinice. Astăzi este stabilit că adevăratul diabet steroid, este acela care dispare după întreruperea tratamentului cu corticoizi, ceea ce este necesar să fie autentificat printr-un test de toleranță la glucoză negativ, efectuat în săptămînile care urmează întreruperii tratamentului.

Introducerea glucocorticoizilor în tratamentul unei afecțiuni oarecare obligă pe lîngă executarea unei glicemii „à jeun" și la o anamneză atentă, pentru eventuale antecedente heredocolaterale diabetice.

Pentru a nu reveni aș dori să ridic aici și problema dacă un diabetic poate beneficia sau nu de un tratament cortizonic, cînd un asemenea tratament ar aduce un beneficiu de neînlocuit în tratamentul afecțiunii asociate. Răspunsul este afirmativ. Într-un reumatism poliarticular acut, într-o pneumopatie acută cu evoluție trenantă care riscă să se cronicizeze etc., în care corticoterapia este foarte utilă, aceasta va fi utilizată ca și la nediabetic, supraveghind cu grijă metabolismul glucidic, mărind doza de insulină dacă aceasta este necesar și scăzînd-o atunci cînd corticoterapia este oprită.

Diureticele saluretice și mai ales clorotiazida și derivații ei sînt o altă categorie de medicamente cu rol diabetogen, fapt descoperit de Wilkins și Freis, în 1959, citați de Mincu (208).

Scanned with OKEN Scanner

Se pune de asemenea problema dacă salureticele determină apariţia unui diabet propriu-zis sau aduc în stadiul clinic un diabet necunoscut pînă atunci.

În prima alternativă, diabetul trebuie să dispară după oprirea tratamentului.

Mecanismul cert al acţiunii diabetogene a derivaţilor tiazidici rămîne încă neexplicat. S-au invocat :

— o acţiune inhibitorie directă a salureticelor asupra producerii sau eliberării insulinei de către celulele beta ale pancreasului endocrin ;

— o acţiune periferică, deoarece s-a constatat că ţesutul adipos prezintă o sensibilitate scăzută la insulină în prezenţa diureticelor tiazidice — Guy Grand şi colaboratorii (127) ;

— stimularea secreţiei de catecolamine.

Mincu şi colaboratorii (208) au observat creşterea glicemiei şi a acizilor graşi neesterificaţi, după tratamentul cu nefrix, fapt atribuit stimulării secreţiei tisulare de catecolamine de către saluretice.

Zahnd (328) constată mobilizarea AGL sub efectul salureticelor prin creşterea lipolizei, care ar putea să fie responsabilă de scăderea sensibilităţii la insulină la nivelul ţesutului adipos.

În ceea ce priveşte furosemidul, cei mai mulţi autori consideră că acesta nu are acelaşi efect negativ asupra metabolismului glucidic ca şi ceilalţi derivaţi de tiazidă.

În schimb, Toivonen şi Mustala (303) comunică un caz de diabet zaharat apărut după furosemid (80 mg/zi timp de 4 săptămîni) şi la care un test de toleranţă la glucoză, efectuat la două luni după suspendarea furosemidului, a fost negativ. Furosemidul aparţine unui alt grup de diuretice decît benzothiadiazina, dar structura de bază este similară. În orice caz furosemidul are un efect diabetogen mai slab decît celelalte tiazide. Weller şi Borondy constată de asemenea că furosemidul alterează metabolismul glucidic în mod similar cu clorotiazida şi diazoxidul, dar acestea din urmă au o acţiune mai importantă decît a furosemidului.

Noi am urmărit influenţa unui preparat de politiazidă (Renèse) la 10 diabetici, care necesitau un tratament depletiv. S-au administrat doze zilnice unice de Renèse (4—8 mg), în mod discontinuu şi valorile glicozuriei de 24 de ore au rămas nemodificate (4).

Această acţiune secundară a derivaţilor de tiazidă nu ne va împiedica să beneficiem de avantajul lor, cînd acesta este absolut necesar pentru o afecţiune asociată diabetului zaharat sau o complicaţie a acestuia, luînd aceleaşi măsuri de precauţie pe care le-am amintit şi la corticoizi.

Înainte de a începe cura cu benzotiazide, să se cunoască eventualele antecedente heredocolaterale diabetice ale bolnavului, iar în cursul tratamentului să controleze periodic glicemia şi glicozuria — Horneţ (133). Este prudent ca la bolnavii cu diabet în familie, salureticele (cînd sînt de neînlocuit) să se prescrie în cure discontinue şi să se administreze clorură de potasiu — Sdrobici, Dumitrescu (271), Kissel (143).

Diazoxidul (3 metil-7-cloro-1,2,4 benzo-tiadiazina 1,1 dioxid) întrebuinţat iniţial ca antihipertensiv, produce hiperglicemie la om şi animal şi s-au descris cazuri grave de diabet zaharat reversibile cu insulină.

Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea hiperglicemiantă a diazoxidului ar fi rezultatul unei secreții crescute de catecolamine și/sau ar jena direct insulino-secreția la nivelul celulelor beta din insulele lui Langerhans (208).

În prezent, diazoxidul este folosit în tratamentul hipoglicemiilor organice și funcționale.

L-asparaginaza. Kahn și colaboratorii (141) plecînd de la observația că L-asparaginaza, întrebuințată în tratamentul leucemiilor acute, determină hiperglicemii și pancreatite acute, au injectat L-asparaginază la iepure și au constatat apariția hiperglicemiei uneori însoțită de glicozurie, creșterea trigliceridelor sanguine, a amoniemiei și azotemiei, care apar la cîteva zile după administrare și dispar în 1—2 săptămîni. Administrarea de L-asparaginază denaturată în prealabil nu a mai produs efectele de mai sus. Această acțiune temporară a L-asparaginazei pare legată de activitatea sa plasmatică, mecanismul rămînînd încă neexplicat.

A preciza etiologia unuia sau altuia din cazurile de diabet zaharat, este foarte greu. De fapt, precizăm poate care din multiplii factori etiologici este cel predominant. Așa se și explică procentele diferite de diabet primar, pancreatic, endocrin din diferite statistici.

Astfel noi am folosit de-a lungul anilor criterii diferite pentru clasificarea etiologică și am ajuns la procente diferite, în ceea ce privește frecvența formelor etiologice de diabet zaharat, după cum reiese din tabelele nr. 3, 4 și 5.

TABEL NR. 3.

Clasificarea etiologică, folosind drept criteriu pentru diabetul zaharat primar: o rudă de sînge cunoscută cu diabet zaharat

Nr. cazuri	Forme etiologice de diabet		
	Primar	Pancreatic	Endocrin
2000	24,8%	72%	2,2%

TABEL NR. 4.

Clasificarea etiologică folosind drept criteriu pentru diabetul pancreatic: existența actuală sau în antecedentele personale a unei afecțiuni pancreatice sau pancreatotrope (hepatită virotică, parotidită epidemică, litiază biliară)

Nr. cazuri	Forme etiologice de diabet		
	Primar	Pancreatic	Endocrin
2000	43,4%	54,4%	2,2%

TABEL NR. 5.

Clasificarea etiologică folosind drept criteriu pentru diabetul zaharat primar: lipsa unei afecțiuni pancreatice sau endocrine evidentă care să determine un diabet zaharat

Nr. cazuri	Forme etiologice de diabet		
	Primar	Pancreatic	Endocrin
4100	83,1%	15,9%	1,02%

Scanned with OKEN Scanner

Lipsa unor criterii comune pe plan național în ceea ce privește unele aspecte ale diabetului zaharat, poate fi lichidată prin indicații ale Ministerului Sănătății, în probleme de terminologie, clasificare, metodologie de depistare, criterii de tratament medicamentos, dispensarizare etc., care ar reprezenta concluziile unei comisii de specialiști în boli metabolice.

*
* *

O altă clasificare a diabetului zaharat se poate face, luînd drept criteriu vîrsta la care a fost depistat diabetul. În acest sens, O.M.S.-ul (227) recomandă clasificarea de mai jos :

— Diabetul infantil sau al copilăriei — cînd boala a fost depistată între 0—14 ani ;

— Diabetul individului tînăr — cînd boala a fost depistată între 15—24 de ani ;

— Diabetul adultului — cînd boala a fost depistată între 25—64 de ani ;

— Diabetul bătrînului — cînd boala a fost depistată după 65 de ani.

O asemenea clasificare și-ar justifica interesul pentru faptul că permite o orientare asupra tratamentului medicamentos necesar echilibrării tulburării metabolismului glucidic. În timp ce diabetul infantil și cel al individului tînăr, este insulinodependent, cel al adultului poate beneficia de terapie orală, mai ales cînd s-a manifestat după 40 de ani, pe cînd diabetul bătrînului numai foarte rareori necesită insulină, de cele mai multe ori regimul alimentar este suficient, alteori necesită tratament antidiabetic oral.

*
* *

Încă mulți alți termeni folosiți cu referire la diabetul zaharat necesită a fi definiți corect, încît noțiunile respective să aibă același conținut pentru toți cei care le folosesc. Comitetul de experți O.M.S. (227) face următoarele precizări :

Diabetul zaharat de tip juvenil este diabetul insulinodependent, cu tendință la acidocetoză, așa cum este diabetul infantil și al tînărului, dar și adultul sau bătrînul pot să aibă un diabet zaharat de tip juvenil.

Diabetul zaharat instabil este acel diabet greu de echilibrat, cu tendință atît la hiperglicemie cu acidocetoză cît și la hipoglicemie. Diabetul zaharat instabil este destul de rar și această instabilitate poate la un moment dat să se remită.

De fapt, Marble afirmă că „nu există diabet instabil, nu există decît diabetologi instabili", iar Chimènes (66) spune pe bună dreptate : „nu există decît foarte puține diabete instabile, există mai ales diabetici fals instabili și încă mai mulți diabetologi instabili".

De cele mai multe ori, tendința la hiperglicemie cu cetoză care alternează cu stări hipoglicemice, se datorește unui tratament inadecvat. Am văzut diabetici la care, fără vreun motiv justificat, li se schimbă preparatul de insulină, doza și ora injecțiilor și a prînzurilor, cantitatea de glucide, de la o zi la alta. În aceste condiții nici nu este de mirare că nu se poate

Scanned with OKEN Scanner

obține un echilibru stabil. Mai totdeauna cînd se pune ordine în modul de tratament, echilibrul se obține în cîteva zile, de obicei cu doze de insulină mai mici decît cele anterioare și fără multiplele combinații de preparate de insulină și antidiabetice orale.

Este interesant de relatat cazul citat de Chimènes (66) : o femeie diabetică era considerată că are diabet instabil, avînd glicozurie și cetonurie de luni pînă sîmbătă, iar duminica făcea comă hipoglicemică, întreaga zi fiind aglicozurică. Explicația : de luni pînă sîmbătă își făcea injecțiile cu insulină în fesa stîngă unde avea o lipohipertrofie ; iar duminică pentru a cruța această fesă, soțul ei îi făcea aceeași doză de insulină în fesa dreaptă, care era nemodificată și unde resorbția insulinei era normală.

Diabetul zaharat insulinorezistent este acela care necesită o doză zilnică de insulină mai mare decît 200 u.i. Astfel de cazuri sînt foarte rare, și în activitatea noastră nici unul din cei aproximativ 6 000 de diabetici nu a necesitat o asemenea doză de insulină.

Apreciem că folosirea terminologiei amintite ar permite o definire mai clară a formei de diabet pe care o prezintă bolnavul respectiv, ar permite compararea reală a datelor obținute în munca de cercetare pe plan național și pe plan internațional. Termeni ca diabet gras, diabet slab, diabet frust, paradiabet, diabet mic, diabet prin contrareglare, diabetul gravidității etc., nu și-ar mai justifica întrebuințarea, ei fiind insuficienți și capabili să dea naștere la confuzii.

Totodată cunoașterea corectă a clasificării etiologice și evoluției stadiale a diabetului zaharat, unele particularități ale bolii, și eventualele complicații permit o formulare diagnostică corectă. A formula diagnosticul „diabet zaharat", este atît de puțin, încît nu se poate trage aproape nici o concluzie asupra stadiului bolii, asupra tratamentului necesar. Diagnosticul de biabet zaharat îl poate pune și un laic sau un cadru mediu sanitar. Medicului îi revine sarcina unei formulări corespunzătoare.

CÎTEVA DATE DESPRE PATOGENIA DIABETULUI ZAHARAT

Cu toată bogăția datelor referitoare la diabetul zaharat, înțelegerea a numeroase probleme care privesc această boală este încă insuficientă, se nasc mereu noi întrebări, se ivesc noi incertitudini.

Mecanismul de producere a diabetului zaharat rămîne încă foarte mult controversat. Astăzi, cu toate că au trecut peste opt decenii de la producerea diabetului zaharat prin pancreatectomie, nu am reușit încă să cunoaștem mecanismul de producere a diabetului zaharat.

Există o boală diabetică sau mai multe afecțiuni fundamental diferite în ceea ce privește etiologia, histologia, hormonologia și care n-ar avea comun decît un simptom, hiperglicemia ?

Diabetul juvenil și cel al maturității trebuie să fie considerate ca două afecțiuni total separate sau ca varietăți clinice a unei singure și aceleiași boli de intensitate și manifestare deosebită ?

O diferență de transmisie genetică între diversele varietăți de diabet zaharat ar putea să constituie un argument puternic în favoarea existenței mai multor feluri de diabet (181).

Scanned with OKEN Scanner

Lestradet (159) afirmă că „diabetul nu este o boală ci un sindrom comun unor afecţiuni diferite fundamental, prin etiologie, ereditate, manifestări, biologie, tratament şi bineînţeles, prin profilaxie".

Înţelegerea actuală a bolilor metabolice, aşa cum este şi diabetul zaharat, este dependentă şi de cunoaşterea reacţiilor chimice care susţin activitatea biologică. Interacţiunea acestor reacţii complexe, catalizate de sistemele enzimatice intercelulare, determină homeostazia celulară. Acţiunea enzimatică este influenţată de multe glande endocrine ca pancreasul, hipofiza, suprarenala etc.

De aceea, pe de o parte trebuie cunoscute tulburările interrelaţiilor enzimelor, coenzimelor şi hormonilor definite ca „defect metabolic", iar pe de altă parte este vorba de alterarea posibilă a configuraţiei moleculare a ţesutului catalizat datorită unui exces sau unei deficienţe a unui hormon dat — Stadie (283).

Obţinerea diabetului zaharat experimental prin pancreatectomie de către Mering şi Minkowski, cu toate că ei studiau atunci digestia lipidelor, a dovedit clar legătura dintre pancreas şi unele forme de diabet zaharat. De asemenea, mai tîrziu, diabetul zaharat a fost obţinut şi prin distrugerea chimică parţială sau totală a celulelor beta insulino-secretoare ale endopancreasului. Diabetul obţinut pe cale chimică necesită utilizarea unor substanţe capabile să producă o necroză selectivă a celulelor beta aşa cum realizează acidul uric şi produsul său de oxidare aloxanul, acidul ascorbic, ditizona, derivaţii de chinoleină (39). Pentru problemele de cercetare, diabetul experimental se obţine, de obicei cu ajutorul aloxanului. Aloxanul monohidrat este considerat ca cea mai puternică substanţă diabetogenă, doze variind între 16—200 mg/kg greutate corporală reuşesc să producă modificări care debutează la 5 minute după administrare şi se menţin aproximativ 15 zile. Mecanismul de acţiune al aloxanului s-ar exercita exclusiv la nivelul membranelor. Aloxanul nu pătrunde în celulele beta, dar este capabil să reacţioneze cu grupările disulfidice ale membranei. Se admite că într-o primă etapă, aloxanul se ataşează el însuşi de un component hialoplasmic, după care urmează dezintegrarea celulară a membranei. În această acţiune este implicată o inhibare aloxanică exercitată asupra desfacerii grupărilor disulfidice extramitocondriale, constituind un factor major în necroza celulelor beta. Studiile electromicroscopice cît şi cele cu radiotrasor ilustrează dezintegrarea membranelor intercelulare, urmată de scăderea coeziunii între celulele vecine. Acţiunea insulinospecifică a aloxanului ar consta într-o creştere a pierderilor proteice implicit a insulinei. Acest efect rămîne specific pentru celulele beta ale insulelor lui Langerhans, concentraţii chiar superioare dozei diabetogene neafectînd celelalte ţesuturi — Bîcleşeanu (39).

Rolul pancreasului în apariţia diabetului zaharat nu poate fi deci contestat, dar la om există dificultatea de a aborda pancreasul şi astfel histologia lui în diabet nu este foarte bine cunoscută. Leziunile observate la autopsie au puţină valoare, căci ele nu informează asupra stadiilor iniţiale ale bolii şi pot fi consecinţa cauzelor care au produs diabetul.

Scanned with OKEN Scanner

Diabetul zaharat apare şi cînd pancreasul pare normal morfologic şi fiziologic, dar sinteza, depozitarea sau eliberarea insulinei sînt modificate, ceea ce poate avea diferite cauze.

De asemenea o serie de cauze extrapancreatice pot juca un rol important în apariţia hiperglicemiei :

— insulina este distrusă sau inactivată de la pancreas la ţesuturile periferice ;

— ţesuturile periferice nu răspund normal la insulină.

Descoperirea cauzelor acestor anomalii ar constitui un pas fundamental în înţelegerea diabetului zaharat şi ar putea într-o zi să modifice complet modalităţile terapeutice — Lubetzki (181).

Aceste ipoteze au fost posibile datorită dozării, iniţial a activităţii insulinice a plasmei (ILA) prin metodele biologice şi apoi a insulinei imunoreactive (IRI) prin metoda radioimunologică a lui Yalow şi Berson.

Substanţele care distrug sau inactivează insulina au fost numite global antagoniştii insulinei ; lista acestora este foarte lungă şi poate fi diferit sistematizată.

Unii din aceştia sînt enzime ca insulinaza, alţii sînt factori hormonali, alţii îşi exercită activitatea prin legarea insulinei pe care o fac cel puţin parţial inactivă, iar alţii, asigurînd predominant necesităţile de energie ale organismului, fac dificilă utilizarea glucozei.

Despre majoritatea acestor factori vom discuta mai pe larg la capitolul insulinei, acum amintim numai cîteva aspecte legate direct de patogenia diabetului zaharat.

După Sabo, (341) citat şi de Gajdos (118), ficatul ar juca un rol important în patogenia diabetului zaharat. El a observat că la diabetici acţiunea hipoglicemiantă a insulinei este mai slabă după administrare portală decît după injecţie intravenoasă, diferenţă care nu există la normali. Acţiunea ficatului asupra insulinei ar explica şi de ce insulinemia este mai ridicată după administrarea orală a glucozei, decît după cea intravenoasă. În primul caz, creşterea concentraţiei glucozei în vena portă ar reduce cinetica inactivării insulinei.

Insulina secretată de pancreas, ajunsă la ficat este degradată în proporţie de cel puţin 50% şi se apreciază că timpul scurt de înjumătăţire al insulinei, de 20—40 de minute, este datorit insulinazei. Împotriva importanţei insulinazei în patogenia diabetului zaharat, se citează faptul că ea nu acţionează specific şi că la diabeticii netrataţi nu s-a putut pune în evidenţă o activitate crescută a acesteia — Pfeiffer (242).

Rolul factorilor hormonali a fost demonstrat de însăşi contribuţia lor la menţinerea unei glicemii în cadrul limitelor fiziologice, ceea ce este rezultatul unui mecanism reglator neurohormonal ale cărui elemente principale sînt reprezentate de hipofiza anterioară, suprarenala şi pancreasul endocrin. La un sistem hiperglicemiant foarte complex care cuprinde mai ales hormonul somatotrop hipofizar, cortizolul, epinefrina şi glucagonul, se opune sistemul hipoglicemiant reprezentat de insulină — Laroche (155).

Randle (253) susţine că în diabetul zaharat al adultului deficienţa biochimică primară poate fi reprezentată printr-o anomalie a metabolis-

Scanned with OKEN Scanner

mului trigliceridelor. Acizii graşi liberi ar inhiba acţiunea insulinei asupra consumului muscular de glucoză şi efectul hipoglicemiant al insulinei nu se produce decît după scăderea concentraţiei plasmatice a acizilor graşi liberi. Această corelaţie a fost bazată pe observaţia că diafragmul de şobolan normal se comportă biochimic ca muşchiul diabeticului, cînd creşte concentraţia acizilor graşi în mediu. Atunci se observă de fapt o pătrundere scăzută a glucozei, o inhibiţie a hexokinazei şi a oxidării piruvatului (118).

În concepţia originii genetice a diabetului se admite existenţa iniţială a unui antagonism faţă de insulină, cu scăderea sensibilităţii faţă de ea şi consecutiv cu valori de insulinemie crescute. La baza acestui fenomen ar putea sta un mecanism autoimun : o insulină cu structură viciată sau anormal transportată, comportîndu-se ca o insulină străină şi determinînd producerea de auto-anticorpi, îndreptaţi contra celulelor beta din pancreas — Pecurariu (237).

În diabetul zaharat apărut la vîrstă înaintată, Pfeiffer (242) afirmă că tulburarea metabolismului glucidic este datorată faptului că insulina nu este secretată suficient de rapid, ceea ce este necesar pentru un hormon cu rol metabolic. Astfel, la aceşti diabetici variaţiile glicemice zilnice nu sînt însoţite de modificări corespunzătoare ale curbei insulinemiei, care rămîne nemodificată, rigidă (rigiditate de secreţie). Derivaţii de sulfoniluree ar fi capabili să corecteze acest defect. În plus, s-a observat şi o capacitate defectuoasă de formare a insulinei, evidenţiată prin :

— perfuzia continuă cu glucoză este urmată de o secreţie de insulină redusă la jumătate ;

— secreţia de insulină după sulfoniluree este mai prelungită decît la sănătoşi ;

— administrarea de somatotrop epuizează într-un timp scurt producţia de insulină.

Pe de altă parte, Butterfield (56) arată că, odată cu creşterea în vîrstă, acidul dezoxiribonucleic al nucleului celular nu mai este capabil să sintetizeze proteinele tot aşa de bine ca în trecut, deci şi insulina ; în asemenea situaţie nu va mai fi posibil ca organismul să utilizeze glucoza tot aşa de bine cum o făcea în tinereţe.

Sutton şi Taghizadeh (293) au emis ipoteza unui nou hormon pancreatic, secretat eventual de celulele alfa 1 sau D, care ar favoriza acţiunea de neoglicogeneză. Această ipoteză se bazează pe faptul că şobolanul căruia i se scoate 2/3 din ficat nu prezintă modificări ale echilibrului glucidic, dar dacă se asociază o pancreatectomie, apare o hipoglicemie rapid mortală. Glucagonul nu influenţează această hipoglicemie.

Plecînd de la această ipoteză, autorii vorbesc de o nouă patogenie a diabetului vîrstei înaintate. Acesta poate fi datorat unei secreţii primitive a acestui factor neoglicogenetic, care ar duce la apariţia unei hipoglicemii care ar stimula insulinosecreţia, aceasta ducînd în timp la hipoinsulinism.

Cercetările care au prezentat că valoarea insulinemiei este foarte scăzută sau absentă în diabetul zaharat de tip juvenil, faţă de diabetul zaharat care a debutat peste 40 de ani, cînd insulinemia ar fi normală sau chiar

Scanned with OKEN Scanner

crescută la diabeticul obez, au prilejuit de asemenea multiple ipoteze în ceea ce privește patogenia diabetului zaharat.

În prezent se aduc o serie de critici rezultatelor care se referă la valorile insulinemiei în diabetul zaharat. Aceste critici consideră că în aprecierea valorilor insulinemiei nu s-a făcut corelație cu nivelul glicemiei, fiind cunoscut că o glicemie accentuată (300 mg%) constituie un stimul mai puternic pentru insulinosecreție decît o glicemie moderat crescută (160 mg%).

O serie de studii ale lui Azérad, Duprey, Lubetzki au arătat că pentru o glicemie determinată, valoarea corespunzătoare a insulinemiei la diabetic este inferioară aceleia a omului sănătos și aceasta cu atît mai mult cu cît diabetul este mai sever — Lubetzki (183). Aceasta a dus în mod considerabil la temperarea noțiunii de hiperinsulinemie din cursul diabetului și la restabilirea noțiunii vechi de hipoinsulinism în diabetul zaharat.

În fața acestor numeroase discuții ,reținem rolul incontestabil al pancreasului, al hipoinsulinemiei secundare unor tulburări de sinteză, depozitare, secreție sau transport, iar dacă cel puțin la un moment dat, insulinemia este cantitativ normală, ea este inactivă sau inactivată.

În concluzie, alterarea moleculei de insulină endogenă, inactivarea insulinei la nivelul ficatului, fixarea moleculei de insulină pe alte molecule fie la nivelul ficatului, fie la nivelul altor organe, antagoniști circulanți, modificări ale reacțiilor țesuturilor sau a receptorilor față de insulină, sînt cîteva din ipotezele emise în legătură cu patogenia diabetului zaharat : în sprijinul lor s-au adus o serie de fapte din care cele mai multe susținute prin rezultatul unor cercetări efectuate cu mijloace tehnice din cele mai moderne. În ciuda tuturor argumentelor așa cum subliniază Levine (165) nimic nu probează, la ora actuală, existența unei molecule de insulină endogenă alterată, cu toate că teoretic ar fi posibil.

În încheierea acestui capitol, sîntem obligați să recunoaștem că problemele de patogenie fac din diabetul zaharat o afecțiune mult mai complexă decît ne-o imaginăm și mai ales decît ne-am imaginat-o în urmă cu 20 de ani. Sînt încă multe contradicții între opiniile cercetătorilor și este necesară încă multă muncă pentru a clarifica problema etio-patogeniei diabetului zaharat.

FIZIOPATOLOGIA DIABETULUI ZAHARAT

Oricare ar fi mecanismul patogenic care perturbă metabolismul, probabil pe cel glucidic inițial și pe celelalte secundar, se ajunge la apariția hiperglicemiei care marchează tulburarea evidentă a homeostaziei glucozei sanguine.

Tulburările metabolice secundare unor modificări enzimatice sau imunologice existente eventual înaintea modificării metabolismului glucidic, deocamdată nu sînt cunoscute.

Hiperglicemia antrenează un întreg lanț de dezechilibre, dintre care unele cu tablou clinic specific. Expresia maximă clinico-biologică a tulburării metabolice este reprezentată de coma diabetică cu acidocetoză, care necorectată curmă viața diabeticului, uneori la o vîrstă foarte tînără.

Scanned with OKEN Scanner

În cele ce urmează, vor fi prezentate pe scurt cele mai importante etape care urmează instalării hiperglicemiei în spațiul extracelular, care în cazuri grave poate depăși 1 000 mg%.

Hiperglicemia este consecința directă a faptului că glucoza sanguină nu mai poate pătrunde în celulă, organismul fiind lipsit astfel de cea mai importantă sursă de energie. În aceste condiții se apelează la lipide și proteine care, prin neoglicogeneză și glicogenoliză hepatică, nu fac decît să crească hiperglicemia și cantitatea de glucoză eliminată prin urină.

Lipoliza și creșterea catabolismului azotat nu pot fi compensate de aportul alimentar, întrucît hipoinsulinemia sau/și ineficiența insulinei nu permit lipogeneza sau sinteza proteinelor. Se explică astfel scăderea în greutate în ciuda polifagiei, scăderea în greutate fiind însă datorată mai ales deshidratării globale ca manifestare a tulburării echilibrului hidroelectrolitic.

Tulburarea metabolismului glucidic determină și o insuficiență de oxalilacetat, ceea ce nu va permite acetil-coenzimei A să pătrundă în ciclul acizilor tricarboxilici, care va lua astfel calea corpilor cetonici și va crește acetoacetatul, acidul betahidroxibutiric și acetona. Corpii cetonici sînt metaboliți normali ai organismului, fiind sintetizați îndeosebi de ficat, plecînd de la acizi grași liberi. O cantitate mică de acid acetoacetic este formată și în rinichi, dar este imediat reoxidată, netrecînd în plasmă. Corpii cetonici sînt reutilizați în ficat și în țesutul muscular unde ei reprezintă, în absența glucozei, un substrat energetic important a cărei utilizare nu este diminuată în diabetul zaharat. De asemenea, miocardul utilizează preferențial corpi cetonici față de glucoză și acizi grași. Atunci cînd se produce o cantitate de corpi cetonici peste posibilitățile de utilizare, apar o serie de modificări care duc la acidoză metabolică, scăderea *p*H-ului și rezervei alcaline. Acidoza lichidului cefalorahidian joacă un rol important în alterarea conștiinței — Assan.

Hipercetonemia, care în coma diabetică acidocetozică poate depăși 25 mEq/l de plasmă (normal 0,5 mEq/l), scade captarea oxigenului de către creier, scade fluxul sanguin cerebral și inhibă captarea de către țesuturi (creier, miocard) a glucozei și piruvatului.

Administrarea unor cantități corespunzătoare de insulină obișnuită va restabili această perturbare metabolică.

Concomitent cu perturbarea metabolismului intermediar, hiperglicemia antrenează și grave modificări ale echilibrului hidroelectrolitic.

Glucoza este o substanță cu prag renal ridicat (fiind o substanță foarte utilă metabolismului) și în mod normal nu se elimină în urină. Cînd glicemia este 100 mg% și clearance-ul glomerular de 120 ml/minut, în fiecare minut va trece în filtratul glomerular 120 mg glucoză care prin procese enzimatice se reabsoarbe la nivelul tubului proximal. Dacă glicemia crește peste 180 mg%, în filtratul glomerular apare o cantitate de glucoză care depășește posibilitățile de reabsorbție și glucoza se va elimina în urină, crescînd osmolaritatea urinii și deci necesitatea eliminării unei cantități suplimentare de apă, proporțional cu cantitatea de glucoză care se elimină. Apare diureza osmotică, ceea ce reprezintă pe plan clinic poliuria,

Scanned with OKEN Scanner

urina avînd o densitate crescută (D=1 030—1 040). Se elimină concomitent o serie de electroliți ca : Na^+, K^+, Mg^{++}, CO_3H^-, Cl^-, PO_4H^{--}, dar în concentrații mai mici față de pierderea de apă. Polidipsia va aduce apă, dar nu electroliți. Toate acestea determină creșterea electrolitemiei peste valorile normale, apărînd un grad de hipertonie plasmatică, reflectată prin creșterea crioscopiei (normal — 0,55°—0,56°). Hipertonia plasmatică este accentuată de hiperglicemie, întrucît 100 mg% de glucoză cînd nu este metabolizată, crește osmolaritatea cu 5,5 mOsm/l.

Pierderile de electroliți vor perturba echilibrul de membrană celulară, prin ieșirea K^+ din celulă și pătrunderea Na^+.

Pierderea lichidelor prin urină, apoi în faza mai avansată lipsa de aport hidric, vărsăturile și eventual diareea vor produce și accentua deshidratarea extracelulară, iar hipertonia plasmatică va produce deshidratare celulară și astfel va apare un tablou clinic de deshidratare globală. Polidipsia, setea, scăderea în greutate, sînt semne inițiale ale acestei perturbări, care pe măsură ce se accentuează determină apariția uscăciunii marcate a limbii și mucoasei bucale, persistența pliului cutanat, piele uscată, tahicardie, hipotensiune arterială, globi oculari hipotoni. Va crește hematocritul, va scădea volumul sanguin circulant, va apare colapsul hipovolemic, vor apare tulburări de cunoștință, care se datoresc și modificărilor osmotice de la nivelul sistemului nervos central.

Dezechilibrul hidroelectrolitic obligă la măsuri urgente de corecție, în care locul principal îl ocupă rehidratarea cu soluții hipotone în cantitate suficientă.

DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI DEPISTAREA PRECOCE A DIABETULUI ZAHARAT

Cunoștințele pe care le posedăm azi, în ceea ce privește diabetul zaharat, ne permit să înțelegem că diagnosticul acestei boli este necesar să fie cît mai precoce, de dorit în stadiul preclinic (potențial, latent sau asimptomatic). Diagnosticul precoce al diabetului zaharat este în primul rînd un diagnostic de laborator.

Morbiditatea prin diabet zaharat, apreciată astăzi la aproximativ 1% din populația, globului se referă în general la cazurile deja cunoscute, dar în ultimul timp, se organizează în diferite țări, inclusiv la noi, numeroase acțiuni de depistare precoce a diabetului, ceea ce a permis să se constate că la un diabetic cunoscut, au fost depistați încă 1—2 diabetici necunoscuți — Schliack (267, 268).

Depistarea precoce a diabetului zaharat are o importanță deosebită atît pentru bolnav cît și pentru economia națională a statului respectiv. Depistarea precoce, numită și prevenire secundară — Wilson, Junger (326), Schwartz (269), mai ales în stadiul asimptomatic al diabetului, dar și în faza inițială a stadiului manifest, are multe avantaje din care amintim :

— face posibilă indicația unui tratament precoce care de cele mai multe ori constă numai din regim alimentar adecvat, capabil să asigure singur echilibrul metabolic. Atunci cînd diabeticul este și obez, situație foarte frecventă, cu ajutorul regimului hipocaloric, hipoglucidic, hipolipidic, normoproteic și hiposodat obținem concomitent cu scăderea în greu-

Scanned with OKEN Scanner

tate și o ameliorare evidentă a diabetului, care trece de obicei din stadiul clinic, în cel preclinic ;

— previne apariția complicațiilor diabetului, inclusiv a celor de tip angiopat sau, cel puțin, acestea de urmă apar mai tardiv și nu sînt atît de accentuate ;

— asigură diabeticului o medie de viață și o capacitate de muncă asemănătoare cu cele ale nediabeticului. După cum arată și Levine (167) diabeticul se alimentează în mod mai echilibrat, duce o viață mai igienică și se adresează medicului la cea mai mică infecție, ceea se nediabeticul nu face totdeauna.

Faptul că bolnavul de diabet zaharat depistat precoce, de cele mai multe ori nu necesită spitalizare, medicamente antidiabetice, concedii de boală, pensionare precoce, reprezintă pentru stat avantajul evitării unor importante cheltuieli.

Metodologia depistării precoce este foarte diferită, de la o țară la alta sau chiar în cadrul aceleiași țări de la un cercetător la altul, situație existentă în prezent și în țara noastră. Aceasta face să se obțină rezultate care nu pot fi comparabile. În ultimul timp, Ministerul Sănătății a luat inițiativa organizării unei Comisii de nutriție și boli metabolice ; asigurarea funcționării ei va trebui să aducă un aport însemnat în această problemă.

În perioada de început a organizării depistării diabetului zaharat pe un teritoriu anumit, este recomandabil să se facă o depistare selectivă, a cărei rezultate sînt mai concludente și astfel cheltuielile efectuate sînt mai economicoase. Depistarea selectivă se va adresa în primul rînd tuturor rudelor de sînge ale diabeticilor, obezilor, mai ales celor cu obezitate de tip android, femeilor care au născut copii vii sau morți mai grei de 4 000 g, bolnavilor cu infarct de miocard mai ales cînd acesta a apărut la o femeie sau la un bărbat sub 60 de ani, hipertensivilor, deci acelora care sînt considerați că prezintă un risc diabetic crescut și în plus, persoanelor care prezintă manifestări oculare, renale, neurologice sau cutanate evocatoare de diabet zaharat (193).

Modul cum se efectuează testele de depistare ale stadiilor preclinice ale diabetului zaharat a fost prezentat la clasificarea diabetului.

Metoda cea mai admisă în depistarea precoce a diabetului zaharat este testul de toleranță la glucoză pe cale orală corect efectuat, inclusiv în ceea ce privește pregătirea subiectului.

Folosind această metodă la un grup de 1 632 persoane, care se încadrau în grupa acelora la care se recomandă depistarea selectivă, am constatat rezultatele din tabelul de mai jos :

TABEL NR. 6.

Rezultatele depistării diabetului zaharat cu ajutorul TTG oral

	Număr	Diabetici	Nediabetici
Total	1 632	612 (37,7%)	1 020 (62,5%)
Bărbați	677	279 (41,2%)	398 (58,8%)
Femei	955	333 (35,9%)	622 (65,1%)

Scanned with OKEN Scanner

Frecvența relativ crescută a cazurilor de diabet zaharat depistate de noi, se datorește în primul rînd faptului că riscul diabetic la cei investigați era foarte crescut, iar alteori glicemiile „à jeun" era deja între 120—130 mg%. Testul de toleranță la glucoză în asemenea situație l-am considerat necesar pentru a evita o eventuală greșeală de laborator, care să ducă la supradiagnosticarea diabetului zaharat și de fapt, de mai multe ori, testul de toleranță la glucoză a infirmat diagnosticul de diabet zaharat care a fost pus unor subiecți.

Depistarea cu ajutorul glicemiei „à jeun" este cu totul insuficientă, fiindcă ea nu este capabilă să evidențieze decît diabetul zaharat manifest deci deja în stadiul tardiv. În plus, o glicemie„à jeun" normală ar fi posibil să liniștească unele persoane, inclusiv pe cele cu mare risc diabetic (și uneori chiar pe medic), care vor continua astfel să nu ia nici o măsură de prevenire a stadiului tardiv al bolii.

Apreciem ca întru totul justificată opinia lui Wilson și Junger (325), „este desigur arbitrar de a fonda diagnosticul de diabet zaharat pe o curbă de toleranță la glucoză, dar este și mai arbitrar și mai contestabil de a face o diferențiere între diabetici și nediabetici după o singură evaluare a glucozei sanguine sau și mai rău, a unui test urinar".

Determinarea glicemiei și glicozuriei la două ore după un prînz care cuprinde obligator și alimente bogate în glucide (prăjituri) reprezintă o metodă de eficiență intermediară.

Mana și Tchobroutski (194) consideră — pe bună dreptate — că glicemia postprandială nu este o metodă satisfăcătoare, pentru că prînzul nu este codificat și încărcarea cu glucoză poate varia în mod important.

Trebuie subliniat că în cazul unui rezultat negativ în cadrul acțiunii de depistare a diabetului la persoanele cu mare risc diabetic, acest rezultat este valabil pentru perioada respectivă și acțiunea de depistare va fi repetată peste aproximativ doi ani.

Simptomele clinice cum sînt poliuria și polidipsia apar numai atunci cînd hiperglicemia este mult crescută și însoțită de o glicozurie importantă. A aștepta apariția poliuriei și polidipsiei pentru a pune diagnosticul de diabet zaharat echivalează cu un diagnostic foarte tardiv, uneori în faza de complicații a diabetului. Uneori diagnosticul nu se pune nici în prezența poliuriei și polidipsiei, ele nefiind afirmate spontan de bolnav, iar scăderea în greutate, pe care bolnavul o sesizează mai ușor este atribuită în mod greșit existenței unui neoplasm. De aceea am sublinia necesitatea ca în anamneza unui bolnav să-și facă loc și întrebări referitoare la diureză, ingestia de lichide și evoluția greutății corporale.

De mai multe ori, diagnosticul de diabet zaharat se pune numai cînd a apărut o complicație infecțioasă (vulvovaginită cu prurit vulvar, balanită, furunculoză, abces etc.) sau degenerativă (angiopatie, neuropatie, cataractă, paradentoză etc.).

În prezent, diagnosticul de diabet zaharat pus numai în stadiul de comă diabetică este mult mai rar. Această situație este întîlnită mai ales la copil și adolescent, la care diabetul zaharat, marcat insulino-dependent, se caracterizează printr-o tulburare metabolică gravă care, necorectată prin insulinoterapie, evoluează rapid spre comă diabetică cu acidocetoză.

Scanned with OKEN Scanner

Am dori să insistăm aici şi asupra formulării corecte a diagnosticului în diabetul zaharat, formulare care este util să indice : etiologia probabilă a bolii, stadiul de evoluţie, gradul tulburării metabolice şi eventualele complicaţii. Astfel în locul diagnosticului simplist de „diabet zaharat", ceea ce spune relativ puţin, este de preferat o formulare mai completă, cum ar fi de exemplu : „diabet zaharat primar, manifest, de tip juvenil, dezechilibrat, complicat cu neuropatie diabetică (amiotrofie)". La ieşirea din spital, în diagnostic poate fi cuprinsă şi o referire la răspunsul terapeutic : compensat cu insulină, compensat cu sulfoniluree, compensat cu meguan, compensat cu tolbutamid plus meguan, compensat cu regim alimentar etc.

DIAGNOSTICUL DIFERENŢIAL AL DIABETULUI ZAHARAT

Diagnosticul pozitiv este de obicei mult prea clar ca să se justifice o discuţie prea largă despre diagnosticul diferenţial.

Diabetul insipid are glicemia normală, testul de toleranţă la glucoză normal, glicozuria absentă, poliuria mult mai accentuată, iar densitatea urinii este între 1 001—1 005, faţă de densitatea urinii din diabetul zaharat manifest decompensat, care este de 1 030—1 040.

Diabetul renal este o tubulopatie în care este prezentă o glicozurie în general nu prea importantă, neinfluenţată de conţinutul în glucide al regimului alimentar şi de medicamentele antidiabetice. Glicemia „à jeun" şi testul de toleranţă la glucoză sînt normale. Nu avem convingerea că diabetul renal are vreo legătură cu diabetul zaharat ; nici unul din cazurile noastre de diabet renal, după 10—15 ani de observaţie nu s-a transformat în diabet zaharat.

Lactozuria din ultimile luni de sarcină şi din primele luni ale perioadei de alăptare, este confundată prea des cu glicozuria şi se pune un diagnostic pripit şi greşit de diabet zaharat, ceea ce uneori duce la întreruperea nejustificată a alimentaţiei naturale a sugarului. În asemenea situaţie se va cere laboratorului să precizeze dacă reacţia pozitivă cu Nylander este datorită glucozei sau lactozei.

Pseudoglicozuriile produse de unele medicamente şi mai ales de piramidon (inclusiv preparatele care-l conţin în formulă : alindor, antimigrin, antidoren, codamin, lizadon, sirenon etc.), trebuie avute în vedere pentru a evita erorile de diagnostic.

Levulozuria, maltozuria, pentozuria, galactozuria sînt situaţii rare, dar posibile şi este necesară identificarea lor.

Poliuria insuficienţei renale cronice nu creează dificultăţi de diagnostic diferenţial.

COMPLICAŢIILE DIABETULUI ZAHARAT

Acest capitol din patologia diabetului zaharat prezintă în prezent o preocupare de bază a celor care se ocupă cu această problemă, în dorinţa de a cunoaşte mai în profunzime mecanismul lor de apariţie şi posibilitatea de a le preveni.

Complicaţiile diabetului zaharat şi în primul rînd acelea cuprinse în termenul de angiopatie diabetică întunecă mult prognosticul bolnavului

Scanned with OKEN Scanner

de diabet zaharat, fiind de multe ori cauza invalidității precoce și a scurtării mediei de viață.

Desigur că nu este aci locul de a face o descriere largă a lor, ci ne vom limita la o scurtă trecere în revistă a celor mai importante și mai frecvente.

Complicații metabolice : coma diabetică acidocetozică, coma diabetică hiperosmolară fără acidocetoză.

Aceasta apare fie ca o comă inaugurală la un diabetic necunoscut, fie la un diabetic cunoscut, de cele mai multe ori nedisciplinat, care renunță la regimul alimentar indicat și la tratamentul medicamentos antidiabetic. Alteori coma diabetică este consecința unei neadaptări a tratamentului medicamentos, cînd a apărut o complicație sau o afecțiune asociată cum ar fi, de exemplu, o pneumopatie. Tabloul clinic complet al comei diabetice se instalează de obicei în cîteva zile, precedat de precoma diabetică. Cu cît forma clinică de diabet zaharat este mai gravă, cu cît diabeticul respectiv este mai insulinodependent, cu atît coma diabetică se instalează mai repede și aceasta se observă mai ales la copilul diabetic, la care suspendarea insulinoterapiei numai pentru o zi, poate determina instalarea comei diabetice.

Complicații infecțioase : abcese, furuncule, piodermite, balanite, vulvovaginite cu prurit vulvar rebel, uneori tîrziu identificat ca fiind de etiologie diabetică, pielonefrite, tuberculoză pulmonară etc.

Complicații degenerative : angiopatie diabetică (cu diferitele ei localizări), neuropatie diabetică, complicațiile oculare, renale, dentare, digestive etc.

ANGIOPATIA DIABETICĂ ocupă în prezent în toate statisticile primul loc printre cauzele de mortalitate ale diabeticilor. Este justă afirmația, că dacă înainte de descoperirea insulinei 70—80% din diabetici mureau din cauza comei diabetice, astăzi acest loc a fost luat de diferitele manifestări ale angiopatiei diabetice.

Studiul diagnosticului de deces la 508 cazuri de diabetici care au fost în evidența noastră, arată că angiopatia reprezintă prima cauză de deces, așa după cum reiese din tabelul nr. 7 (20).

Angiopatia diabetică este mai frecventă azi, datorită mai ales supraviețuirii îndelungate a diabeticilor chiar după apariția stadiului manifest, succes atribuit în primul rînd, introducerii insulinei în terapia diabetului zaharat.

În ceea ce ne privește, în ciuda numeroaselor discuții asupra patogeniei angiopatiei din diabetul zaharat, considerăm că supravegherea unui număr important de bolnavi de-a lungul a două decenii, ne permite să afirmăm că frecvența, precocitatea, intensitatea și evoluția angiopatiei este legată în mod evident, în primul rînd, de gradul de echilibru sau dezechilibru metabolic.

Angiopatia diabetică se poate manifesta ca *macroangiopatie*, cînd procesul este localizat la arterele mari și ca *microangiopatie*, cînd procesul este localizat la nivelul căilor circulatorii terminale (arteriole, capilare,

Scanned with OKEN Scanner

TABEL NR. 7.

Indicele de letalitate la 508 diabetici

Cauza de deces	Frecvența
1. Afecțiuni vasculare	73,8%
a) afecțiuni cardiace	35,0%
b) afecțiuni cerebrale	15,9%
c) afecțiuni renale	10,2%
d) gangrenă	1,8%
e) ateroscleroza generalizată	10,9%
2. Cancer	14,2%
3. Infecții	5,1%
a) respiratorii	4,9%
b) pancreatite acute	0,2%
4. Comă diabetică	0,6%
5. Comă hipoglicemică	0,2%
6. Ciroză hepatică	6,1%

venule). Cel mai frecvent, ambele procese sînt asociate și este foarte probabil ca microangiopatia să fie cea inițială.

Macroangiopatia — arterioscleroza — diabeticului nu s-ar deosebi de cea întîlnită la nediabetic, decît prin faptul că este mai frecventă, mai intensă și mai precoce.

Microangiopatia, care este considerată specifică diabetului, este generalizată ; a fost mai ales studiată la nivelul retinei și capilarului glomerular ; intensitatea ei este în raport cu vechimea reală a diabetului.

Leziunea histologică este caracterizată de îngroșarea membranei bazale a capilarului. Cîmpeanu (67), prin studii de microscopie electronică a capilarelor hepatice, renale și ale musculaturii striate, a dovedit că există și o participare dinamică a endoteliului capilar în angiopatia diabetică.

Arterioscleroza diabeticului se localizează predominant la nivelul vaselor cerebrale, coronarelor și arterelor membrelor inferioare.

Hipertensiunea arterială secundară arteriosclerozei este mai frecvent întîlnită la diabetici, ca și accidentele vasculare cerebrale de tipul ramolismentului cerebral sau hemoragiei cerebrale.

Cardiopatia ischemică dureroasă este mult mai frecventă la diabetici. Infarctul miocardic se întîlnește în mod egal la cele două sexe, evoluția și tratamentul sînt asemănătoare cu cele ale nediabe-

Scanned with OKEN Scanner

ticului, dar trebuie asigurată echilibrarea diabetului. Infarctul miocardic poate apare la un diabetic necunoscut, de aceea este indicat ca la internare să se determine și glicemia, iar dacă este normală, înainte de externare, să se facă acestor bolnavi un test de toleranță la glucoză. Hiperglicemia și glicozuria din cursul infarctului sînt semne ale unui diabet pînă atunci necunoscut și care a fost adus în stadiu clinic, de stressul pe care-l reprezintă infarctul.

Arteriopatia membrelor inferioare este întîlnită mai ales la diabeticii care au peste 50 de ani. Pe un lot de 2300 de diabetici, noi am diagnosticat arteriopatia diabetică a membrelor inferioare la 227 (9,9%) diametici, din care 125 (12,2%) erau bărbați și 102 (8%) erau femei (20).

Acuzele bolnavului sînt în general aceleași ca la nediabetic. Dată fiind asocierea neuropatiei și localizarea procesului obstructiv mai distală decît la nediabetici, interesînd mai frecvent artera poplitee sau arterele gambei, de multe ori claudicația intermitentă este absentă, iar alteori localizată la nivelul plantei sau al unui deget.

Gangrena diabetică este una din complicațiile cele mai grave. Uneori necesită diferite și repetate amputații care, dacă sînt făcute la gambă sau la coapsă, transformă bolnavul într-un invalid.

Gangrena diabetică se prezintă sub diverse aspecte clinice :

Gangrena diabetică predominant ischemică se instalează pe un picior cu evidente semne de arteriopatie — bolnavul acuză dureri la nivelul gambei și piciorului, piciorul este rece, pulsul la pedioasă și tibiala posterioară absent, oscilațiile sînt absente, radiografia piciorului poate arăta calcifieri arteriale, scheletul osos este integru. Arteriografia indică locul obstacolului arterial.

Gangrena diabetică predominant neuropată se instalează pe un picior cu neuropatie diabetică, bolnavul nu acuză dureri, piciorul este cald, pulsul la arterele piciorului este prezent, oscilațiile prezente, radiografia piciorului arată leziuni osoase distructive (osteoliză), arteriografia nu indică obstacol arterial. Reflexele osteotendinoase (rotulian și achilian) sînt diminuate sau absente, sensibilitatea dureroasă, termică și vibratorie mult diminuate, deseori absente.

Alteori *gangrena se poate instala pe o infecție localizată la nivelul piciorului.*

Nu se poate vorbi de o formă de gangrenă sau alta ci numai de predominența unuia sau altuia din factori. Identificarea procesului predominant are importanță terapeutică și prognostică. Gangrena predominant ischemică trebuie tratată în primul rînd conservator, dar uneori este necesar totuși tratamentul chirurgical, fiind de dorit ca amputația să fie executată cît mai distal posibil. Gangrena predominant neuropată, poate fi rezolvată numai cu tratament conservator ; cel chirurgical, dacă este necesar, este minim (amputația unui deget sau și a jumătății distale a metatarsianului respectiv). În oricare din cazuri, tratamentul conservator trebuie încercat cu multă răbdare, el fiind diferit de la caz la caz, totdeauna fiind obligatorie echilibrarea diabetului. În plus, folosim medicație vasodilatatoare

Scanned with OKEN Scanner

numai local prin injecții sau perfuzii intraarteriale, antibiotice în raport cu rezultatele antibiogramei ; cînd este nevoie, glucocorticoizi intraarterial.

Acordînd o atenție deosebită tratamentului conservator, care necesită, pe lîngă cea mai judicioasă atitudine terapeutică generală și locală, foarte multă perseverență și răbdare, am reușit ca în ultimii ani numărul amputațiilor înalte să fie foarte redus.

Este foarte important ca atît arteriopatia membrelor inferioare cît și gangrena să fie prevenite, ceea ce se poate obține prin echilibrarea permanentă a diabetului și o serie de măsuri de igienă locală (evitarea încălțămintei care jenează, evitarea oricărei compresiuni la nivelul membrelor inferioare, evitarea traumatismelor, atenție la pedichiură, tratarea micozei picioarelor etc.).

COMPLICAȚIILE DE LA NIVELUL OCHIULUI sînt dominate de retinopatia diabetică, uneori prilej de depistare a diabetului zaharat de către oftalmolog. Ea poate evolua pînă la retinopatia proliferantă care duce la amauroză. În stadiile incipiente poate fi reversibilă sau neevolutivă. S-au pus speranțe în dozele mari de vitamină B_{12}, în anabolizante (madiol, clortestosteron acetat, decadurabolin). Hipofizectomia nu are decît indicații cu totul speciale. Fotocoagularea dă unele rezultate.

Lupta împotriva cecității în etiologia căreia diabetul zaharat ocupă locul doi, după accidente, reprezintă o preocupare de seamă a diabetologilor și oftalmologilor, Federația Internațională de Diabet lansînd un apel special în acest sens.

Cataracta este specifică diabetului cînd apare la copil sau tînăr, în primii ani de evoluție a diabetului ; cataracta senilă este mai frecventă la diabetici.

COMPLICAȚIILE RENALE înglobate în termenul de nefropatie diabetică sînt : glomerulo-scleroza intercapilară, pielonefrita, necroza papilară și nefroscleroza.

Glomeruloscleroza diabetică (Kimmelstiel-Wilson) prezintă tabloul clinic și biologic al sindromului nefrotic. La un diabetic a cărei boală evoluează de mulți ani, glomeruloscleroza este sugerată de apariția proteinuriei, edemelor, hipoproteinemiei, hipertensiunii arteriale și retinopatiei. Pentru diagnosticul de certitudine este necesară confirmarea histologică după puncție-biopsie renală. Boala evoluează spre insuficiență renală cronică și dacă nu intervine o altă complicație (accident vascular cerebral, edem pulmonar acut) bolnavii mor în comă uremică.

În glomeruloscleroza diabetică se întîlnește o scădere marcată a glucozei din urină, în timp ce glicemia rămîne mult crescută, fapt datorit scăderii filtrației glomerulare. Histopatologic se constată o depunere de substanță hialină între ansele capilare sau în pereții acestora, evoluînd pînă la formarea în interiorul glomerulului a unor mase hialine rotunjite, glomeruloscleroza nodulară fiind specifică diabetului zaharat.

Pielonefrita cronică este mult mai frecventă la diabetici și mai ales la femei. Evoluînd de multe ori asimptomatic, trebuie executate : proteinuria, leucocituria (sediment Addis), bacteriuria (urocultura calitativă și cantitativă), testarea sensibilității germenului la antibiotice,

Scanned with OKEN Scanner

proba de concentrație, urografia. Tratamentul este cel al pielonefritei cronice de la nediabetici. Pielonefrita cronică se poate acutiza frecvent.

Necroza papilară, mai rar întîlnită, are un tablou clinic dramatic : colică renală intensă, stare generală alterată, febră, stare de colaps, insuficiență renală acută. La examenul microscopic al urinei, se pot găsi mici fragmente din papila renală.

NEUROPATIA DIABETICĂ este termenul care cuprinde toate complicațiile neurologice ale diabetului. Simptomatologia neurologică este foarte diferită, după cum este vorba de interesarea predominantă a nervilor senzitivi, motori sau ai sistemului nervos vegetativ. Se poate întîlni : neuropatia periferică (tulburări senzitive și motorii bilaterale la nivelul gambelor și picioarelor ; amiotrofia diabetică cu localizare unilaterală, interesînd musculatura coapsei, confundată adesea cu lombosciatica) ; neuropatia viscelară (hipotensiune ortostatică, transpirații nocturne sau anhidroză, atonie a vezicii urinare, impotență sexuală, diaree nocturnă) și atingerea nervilor cranieni (în special a nervilor musculaturii ochilor).

În neuropatia diabetică, s-au găsit modificări de angiopatie la nivelul vasa-nervorum și demielinizări segmentare la nivelul tecilor de mielină ale fibrelor nervoase periferice. Cei mai mulți autori consideră că neuropatia este în legătură directă cu gradul tulburării metabolismului glucidic, a cărei corecție de multe ori ameliorează evident, mai ales simptomatologia subiectivă a neuropatiei — Pirart (248).

Tratamentul constă în : echilibrarea diabetului, insulina are adeseori o acțiune favorabilă, vitamine din grupul B : B_1, B_6, B_{12} (210).

COMPLICAȚIILE DENTARE sînt reprezentate de parodontopatie pe fondul căreia pot apare gingivita și pioreea alveolară. Bolnavii observă că dinții lor devin mobili și în stadiile avansate pot fi extrași ușor, cu mîna. Abcesul dentar poate agrava diabetul pînă la comă. Un diabetic echilibrat poate urma orice tratament stomatologic.

COMPLICAȚII DIGESTIVE. Ficatul este frecvent interesat în cursul diabetului zaharat, ciroza hepatică asociindu-se adesea cu diabetul. Trebuie diferențiată ciroza hepatică apărută la un diabetic, de tulburările metabolismului glucidic determinate de ciroză. Testul de toleranță la glucoză este patologic în ciroza hepatică, însă testul cu tolbutamid intravenos este normal, pe cînd la diabetici TTG și TTi.v. sînt patologice.

Diabetul bronzat (hemocromatoza) este o asociere între ciroza hepatică hipertrofică, diabet zaharat și pigmentația bronzată a tegumentelor și mucoaselor, datorită melaninei. Fierul seric este crescut. Pentru tratamentul diabetului este necesar de obicei o cantitate crescută de insulină iar pentru eliminarea fierului — desferal.

Litiaza biliară este frecvent întîlnită mai ales la femeile diabetice. Ea poate antrena apariția unui diabet zaharat pancreatic și rezolvarea ei chirurgicală este urmată de o evidentă ameliorare a diabetului.

Pancreatita acută, apărută la un diabetic, are tabloul clinic cunoscut și dezechilibrează rapid diabetul pînă la comă, cînd prognosticul acesteia este foarte grav, dacă nu se tratează intensiv și pancreatita, inclusiv cu antienzime pancreatice (Trasylol).

Scanned with OKEN Scanner

PRINCIPII DE TRATAMENT ÎN DIABETUL ZAHARAT

Folosirea judicioasă a unei medicaţii, inclusiv a celei antidiabetice, necesită cunoaşterea unor principii şi a unor criterii, care orientează alegerea medicamentului corespunzător într-un caz dat. Criteriile de tratament nu şablonizează, cum ar fi tentaţi să credă unii ci din contră, permit o şi mai bună individualizare a terapiei.

*
* *

Cel mai bine ar fi să putem preveni diabetul zaharat, dar această problemă nu este încă rezolvată.

Deocamdată cele mai importante măsuri profilactice, pentru cei care au rude de sînge cu diabet zaharat în familia lor, rămîn cele care se referă la modul de alimentaţie şi de viaţă. Astfel se vor evita :

— raţiile calorice mai mari decît sînt necesare,
— abuzul de alimente bogate în glucide,
— obezitatea,
— sedentarismul,
— situaţiile stressante.

A face un tratament medicamentos preventiv (dacă un asemenea medicament ar exista) la toţi cei consideraţi prediabetici ar fi excesiv, dat fiind că nu toţi din cei consideraţi prediabetici fac boala.

În ceea ce priveşte aportul pe care l-ar aduce derivaţii de sulfoniluree în oprirea evoluţiei stadiale a diabetului, nu există suficiente date pentru a admite acest lucru, cu toate că Loubatières (179) a constatat experimental acţiunea beta citotrofă a preparatelor de sulfoniluree. Fajans şi Conn (108), aplicînd terapia preventivă cu tolbutamid la un grup de tineri, susţin că împiedică dezvoltarea diabetului la 80% din cazuri. Stowers (292) cu clorpropamidă (200 de cazuri cu diabet latent) raportează rezultate la 75%, prin ameliorarea curbei obţinută la testul de toleranţă la glucoză. Yamada şi colaboratorii (331) afirmă de asemenea că tratînd 225 bolnavi cu diabet recent, cu 0,5 g tolbutamid zilnic timp de 3 ani, au observat o oprire a progresiunii diabetului, apreciată prin testul de toleranţă la glucoză.

Asemenea rezultate sînt criticabile, din mai multe puncte de vedere, inclusiv prin faptul că testul de toleranţă la glucoză nu este o metodă reproductibilă. În plus, rezultatele prezentate de University Group Diabetes Program (UGDP) în SUA (284, 285), asupra tolbutamidei, chiar dacă nu sînt aprobate de mulţi cercetători, deocamdată nici de noi, impun totuşi multe rezerve în folosirea tolbutamidei în scop preventiv.

Scanned with OKEN Scanner

A fost abordată și problema prevenirii stadiului manifest al diabetului prin terapie cu biguanidine, fără ca aceasta să fie confirmată de studii clinice (183).

* * *

În tratamentul propriu-zis al diabetului zaharat și poate mai mult aici decît în alte afecțiuni, nu există rețete pentru toate cazurile ; **tratamentul trebuie individualizat, adaptat la evoluția diabetului,** care se poate ameliora, agrava, complica sau asocia cu alte afecțiuni. În orice caz, trebuie să rămînă ca un principiu totdeauna valabil că **tratamentul diabetului,** care nu este ușor, **trebuie să fie cît mai simplu,** ceea ce de cele mai multe ori este posibil, aceasta fiind foarte important în primul rînd pentru bolnav, iar medicul, în acest caz va avea o certitudine în plus că indicațiile date de el sînt respectate ; bolnavul înțelegîndu-le, le va aplica mai bine.

Tratamentul diabetului zaharat are o particularitate, insuficient sesizată și asupra căreia vom reveni de multe ori. Astfel, dacă în marea majoritate a bolilor, rezultatele unui tratament corect se exprimă și printr-o netă îmbunătățire a stării generale subiective a bolnavului, în diabetul zaharat bolnavul se poate simți subiectiv foarte bine, chiar atunci cînd rezultatele biologice sînt nefavorabile. Acest fapt induce de multe ori în eroare pe bolnav și chiar pe medic.

Dorim să subliniem că **un tratament corect urmărește să compenseze diabetul,** urmărește **obținerea unui echilibru metabolic cît mai apropiat de cel fiziologic.** Prin acest echilibru se înțelege, ca în condiții de regim alimentar adecvat fiecărui bolnav în parte și de medicație antidiabetică adecvată, dacă este necesară, să se asigure o stare generală bună, și în mod obligator, valori ale glicemiei „à jeun" și ale glicozuriei de 24 de ore, cît mai apropiate de cele ale omului sănătos. În mod concret, glicemia „à jeun" este bine să fie mai mică decît 150 mg%, iar glicozuria de 24 de ore absentă în cazul cînd tratamentul constă numai în regim sau în regim și medicație orală (mai ales biguanidine), iar cînd este necesară insulinoterapia, glicozuria de 24 de ore poate fi între 5—10 g, pentru a se evita hipoglicemia. Glicemiile postprandiale nu trebuie să depășească 180—200 mg%.

Echilibrarea diabetului zaharat asigură bolnavului condiții apropiate de ale nediabeticului, copilul și adolescentul diabetic se vor dezvolta normal și pot învăța ca și colegul nediabetic, ducînd astfel o viață normală din punct de vedere fizic, psihologic și social (278). Pubertatea se va instala la vîrsta obișnuită, ficatul va rămîne în limite normale (66). Adultul diabetic își va exercita normal activitatea sa zilnică, cu excepția executării unor profesiuni care ar reprezenta un pericol în caz de hipoglicemie la diabeticii care se tratează cu insulină sau cu sulfamide antidiabetice.

Glicemii de 200—250 mg%, glicozurii de 30—40 g/24 h. care sînt compatibile cu o stare generală bună, nu trebuie niciodată să fie tolerate — Deuil (87).

Scanned with OKEN Scanner

Afirmaţia bolnavului că se simte foarte bine, dar la controlul biologic se constată valori biologice cum sînt cele de mai sus, trebuie să ne determine să considerăm bolnavul respectiv insuficient tratat.

În controlul diabetului zaharat, de rezultatele examenului clinic şi biologic trebuie să fie mulţumit în primul rînd medicul.

Din păcate, prea mulţi bolnavi de diabet zaharat sînt dezechilibraţi, fără ca medicul curant să adopte o poziţie activă şi aceasta are cu certitudine consecinţe defavorabile în ceea ce priveşte apariţia complicaţiilor.

Dacă diabeticul dezechilibrat ar prezenta de exemplu colici abdominale, ar avea frisoane sau hipertermie, acestea ar constitui un semnal de alarmă, care ar avertiza pe bolnav asupra indisciplinei în ceea ce priveşte tratamentul în general şi mai ales în ceea ce priveşte regimul alimentar.

Diabeticul trebuie să înlocuiască termometrul cu examenul de urină pentru determinarea glucozei, ceea ce permite să se descopere la timp o dereglare a metabolismului, care altfel ar fi descoperită numai la următoarea vizită medicală — Kurow (150).

Restabilirea echilibrului fiziologic complet este o problemă mult mai complexă decît corectarea tulburării metabolismului glucidic, de fapt tot atît de complexă ca şi diabetul zaharat însuşi. Noţiunea de diabet zaharat echilibrat care se referă în prezent mai ales la glicemie şi glicoruzie este desigur insuficientă şi cu certitudine că ea va primi o înţelegere mai largă în viitor, prin cunoaşterea unor tulburări metabolice, enzimatice, imunologice etc.

În marea majoritate a afecţiunilor pe care le tratăm, colaborarea bolnavului este obligatorie şi fără aceasta obţinerea unui rezultat favorabil este iluzorie. În tratamentul diabetului zaharat acest fapt este şi mai evident. De multe ori însă, bolnavi care au fost văzuţi de mai mulţi medici, bolnavi cărora li s-au administrat diferite medicamente antidiabetice, de obicei din cele pe cale orală, cunosc foarte puţin despre boala lor, despre modul cum trebuie să se trateze.

După cum subliniază şi Chimènes (66), este imposibil de a trata corect un cronic, care trebuie să-şi fie în fiecare zi propriul său medic, fără a-i furniza un minimum de noţiuni teoretice despre boala sa.

Prin apariţia în Editura Medicală, a celor două ediţii ale lucrării „Diabetul zaharat (ce este şi cum poate fi prevenită această boală)“ care s-a adresat bolnavilor şi familiilor acestora, am încercat să aducem o contribuţie la îmbogăţirea cunoştinţelor despre diabet de către bolnavi şi aparţinătorii lor.

Dorim să subliniem importanţa glicozuriei de 24 ore în urmărirea corectă a echilibrului metabolic la diabetici. Uneori se poate ivi situaţia, ca în cazul tratamentului cu insulină retard, glicemia „à jeun“ să fie de 120—130 mg% şi glicozuria de 24 ore de 40—50 g, ceea ce înseamnă că nu s-a obţinut un echilibru satisfăcător şi tratamentul trebuie modificat. În această situaţie calculul fracţionat al glicozuriei (de la ora 7—13, 13—21, 21—7) va aduce indicaţii utile pentru o terapie mai judicioasă.

De asemenea controlul glicemiei de mai multe ori pe zi, aduce o indicaţie preţioasă a gradului de echilibru obţinut.

Scanned with OKEN Scanner

În controlul unui bolnav de diabet zaharat se pot ivi uneori situații care la prima vedere par de neînțeles. Astfel, la unii diabetici, la un moment dat în evoluția bolii, glicemia „à jeun" prezintă valori crescute, peste 300 mg%, iar glicozuria de 24 de ore este absentă sau sub 10 g. În diabetul zaharat intensitatea glicozuriei nu depinde numai de mărimea glicemiei, ci și de valoarea filtrării glomerulare a glucozei. La diabeticii cu leziuni glomerulare (în special la diabeticii în vîrstă, hipertensivi, cei cu scleroză renală sau cu glomerulosclerozăă intercapilară), datorită scăderii filtrării glomerulare, glicozuria poate fi extrem de redusă sau absentă, la valori mari ale glicemiei — Zosin (329).

Alteori, la unele cazuri de diabet zaharat insulinodependente, se constată la un moment dat o ameliorare evidentă a bolii, doza de insulină necesară fiind mult redusă față de cea anterioară sau bolnavul respectiv poate beneficia în continuare numai de regim sau de regim și de preparate orale. Acest fapt și-a găsit o explicație satisfăcătoare numai în ultimul timp, cînd s-a demonstrat capacitatea rinichiului sănătos de a distruge o proporție însemnată de insulină, capacitate care diminuă pe măsură ce rinichiul devine insuficient.

*
* *

Tratamentul corect al diabetului zaharat necomplicat se obține cu ajutorul regimului alimentar și dacă acesta nu este suficient, este necesară **medicația antidiabetică. Desigur din tratamentul corect nu pot lipsi** recomandările referitoare la o viață igienică, în care exercițiul fizic ocupă un loc important.

Regimul alimentar este o componentă obligatorie a tratamentului corect al diabetului zaharat.

Caracteristica principală a regimului bolnavului de diabet zaharat este reducerea cantității de glucide față de nediabetic (fapt stabilit deja în 1875 de Bouchardat) și bineînțeles renunțarea definitivă la alimente cu conținut foarte bogat în glucide (zahăr, dulcețuri, rahat, miere de albine, ciocolată, marmeladă, halva, prăjituri, înghețată, bomboane, biscuiți, struguri, must, prune uscate etc.).

Acest regim trebuie să fie corespunzător fiecărui bolnav în parte. Nu există un regim standard în diabet, cu 150 g glucide, așa cum se mai crede uneori. Fiecare diabetic are regimul lui, care trebuie să fie echilibrat cantitativ și calitativ, în raport cu vîrsta, activitatea pe care o desfășoară, raportul talie/greutate, eventualele complicații sau boli asociate.

Regimul alimentar al bolnavului de diabet zaharat necomplicat se deosebește relativ puțin de regimul omului sănătos, respectiv de alimentația rațională.

În general, un regim alimentar pentru un diabetic trebuie să conțină caloriile necesare bolnavului respectiv, iar în ceea ce privește conținutul în principii alimentari, în mod obișnuit acesta se repartizează astfel : glucide 40%, lipide 35%, proteine 25%. Deci, pentru un diabetic care are o talie de 170 cm, greutatea 65 kg (deci greutatea ideală după formula lui Lorentz) și desfășoară o activitate fizică ușoară necesitînd 30 calorii/kg

Scanned with OKEN Scanner

corp pentru 24 de ore, îi sînt necesare 1 950 calorii (65×30), care vor fi luate de exemplu din 200 g glucide (800 calorii); 80 g lipide (720 calorii) și 120 g proteine (480 calorii), în total 2 000 calorii.

Desigur, este acum foarte cunoscut faptul că cel puțin 50% din lipide trebuie să fie de origine vegetală, cel puțin 50% din proteine să fie de origine animală; glucidele provenind din legume și fructe nu trebuie să lipsească din meniul diabeticului, iar restul de glucide va fi asigurat din alimente al căror conținut în glucide nu depășesc 50%. În mod ocazional se pot folosi cantități mici de făină sau paste făinoase, orez sau griș, pentru a alcătui un meniu cît mai variat, bineînțeles scăzîndu-se din cantitatea de pîine sau cartofi. Este foarte important ca alimentele admise pentru 24 de ore, să fie corect repartizate, respectiv în 5—6 prînzuri zilnice, aceasta mai ales cînd se administrează și insulină sau derivați de sulfoniluree, pentru a evita dezechilibrul diabetului și hipoglicemiile.

Din studiile asupra comportării glicemiei de-a lungul zilei, reiese ca cea mai corectă repartizare a glucidelor este următoarea: o cantitate mai mică la prima masă de dimineață, o cantitate mai crescută la gustarea de la ora 10, cea mai mare cantitate la masa de prînz, o cantitate mică de glucide la ora 17, o cantitate medie la masa de seară și o cantitate mică înainte de culcare.

De exemplu o rație de glucide de 200 g/zi, ar putea fi repartizată astfel:

ora 6	30 g glucide
ora 10	40 g glucide
ora 14	70 g glucide
ora 17	20 g glucide
ora 20	30 g glucide
ora 22	10 g glucide

Cantitatea de proteine și lipide se va repartiza mai ales la cele trei mese importante ora 6, 14 și 20.

Dar acesta este un model de regim în general, fiindcă el va fi adaptat de la un caz la altul.

Copilul diabetic trebuie să primească un regim adecvat pentru dezvoltarea lui normală, dar totdeauna regimul va fi controlat. Nu admitem „regimul liber" despre care sîntem convinși că asigură cale liberă instalării precoce și grave a complicațiilor diabetului, de aceeași părere fiind printre alții, și Pavel (232), Mincu (208), Ilarion (135).

Diabeticul denutrit, diabeticul care are și tuberculoză, va primi un regim suficient caloric, în care cantitatea de glucide trebuie să ajungă la 250—300 g pe zi.

Calculul regimului alimentar trebuie să fie însușit de bolnav în cursul internării în spital și controlat cu ajutorul cîntarului de bucătărie. În continuare, greutatea bolnavului va fi cel mai bun indiciu dacă regimul alimentar indicat și urmat este sau nu corespunzător, știut fiind că diabeticul trebuie să aibă o greutate cît mai apropiată de cea ideală. În calculul greu-

Scanned with OKEN Scanner

tăţii ideale formula lui Lorentz, de mai jos, are azi foarte mulţi adepţi. Astfel, greutatea ideală=talia peste 100 cm $-\frac{\text{Talia în cm}-150}{4}$.

Regimul alimentar prescris la un consult nu este definitiv. El va trebui schimbat de medic atunci cînd în starea diabeticului a survenit o situaţie nouă, care impune o modificare.

Se mai întîlnesc diabetici cărora li s-au prescris regimuri necorespunzătoare, fie hipocalorice şi unii din aceştia fac tuberculoză ; fie hipercalorice şi aceştia cresc în greutate, fără ca să fie nevoie. La alţii nu se modifică regimul alimentar atunci cînd a apărut o complicaţie, ca de exemplu o insuficienţă renală cronică decompensată, la care raţia de proteine zilnică este necesar să fie adaptată la noua situaţie.

Regimul alimentar, cînd apare starea de cetoză, trebuie să fie exclusiv din glucide, dar în cantitate suficientă, respectiv 250—300 g/24 de ore, şi se va administra cantitatea de insulină obişnuită necesară. Uneori în mod greşit bolnavii cu cetoză sînt puşi numai la un regim cu legume şi desigur în aceste condiţii, nu este de mirare că nu dispar corpii cetonici din urină.

Regimul alimentar al diabeticului obez trebuie să fie hipocaloric, hipoglucidic, hipolipidic, normoproteic hiposodat, să conţină potasiu şi o cantitate suficientă de apă (cu excepţia cazurilor rare de obezitate cu hidropexie). Regimul alimentar trebuie să ducă la scăderea în greutate a bolnavului respectiv, aceasta fiind cea mai bună metodă de echilibrare a diabetului.

Obezul va primi numai 100 g glucide pe zi, intermitent, chiar mai puţin, pînă cînd se va apropia de greutatea ideală.

Uneori se administrează acestor diabetici obezi insulină, de cele mai multe ori fără a se obţine o ameliorare a diabetului, dat fiind gradul de insulinorezistenţă pe care-l prezintă. După insulină pofta de mîncare a bolnavului obez creşte şi scăderea în greutate devine mai dificilă, — Duncan (101). Nici derivaţii de sulfoniluree nu îşi au vreo justificare, datorită modului lor de acţiune. Derivaţii de biguanidine sînt utili, atunci cînd echilibrarea diabetului nu este obţinută numai prin respectarea regimului indicat.

Mai este oare necesar să subliniem că regimul alimentar al diabeticului trebuie să fie prescris în aşa fel încît să fie posibilă întocmirea unui meniu variat ? Şi aici, ca şi în orice altă boală, cînd se fac indicaţii de regim alimentar, regimul respectiv trebuie să fie uman, pentru a putea fi respectat, să fie prescris aşa cum cel care-l prescrie, l-ar scrie pentru el.

Fără cunoaşterea principiilor alimentari, din cele mai importante alimente, nu va fi posibilă întocmirea unui regim alimentar corespunzător cantitativ şi calitativ. Există o serie întreagă de tabele şi noi vom trece în tabelul de mai jos cele mai importante alimente, dînd conţinutul în principii alimentari în cifre rotunde, aproximaţia creată astfel nu va aduce nici un prejudiciu alimentaţiei corespunzătoare a diabeticului. Din contră, numeroasele zecimale nu ar face decît să complice lucrurile.

Scanned with OKEN Scanner

Conținutul în principii alimentari a celor mai importante alimente

100 g aliment	Glucide g%	Proteine g%	Lipide g%
Legume — frunze: ardei, bame, castraveți, ciuperci, conopidă, dovlecei, fasole verde, ridichi, roșii, salată verde, spanac, sparanghel, varză albă, varză roșie, vinete.	3 – 5	—	—
Legume (rădăcini, boabe verzi): ceapă verde, gulii, fasole țucără, mazăre verde, morcovi, păstîrnac, praz, sfeclă roșie, țelină.	10	—	—
Fructe	10—15	—	—
Cartofi	20	—	—
Pîine integrală	50	10	—
Pîine albă	60	8	—
Leguminoase (boabe uscate): fasole, linte, mazăre	60	20	—
Mălai	70	10	—
Mămăligă moale	12	2	—
Paste făinoase nefierte	70	10	—
Paste făinoase fierte	20	3	—
Orez, griș (nefierte)	75	10	—
Orez, griș (fierte)	20	3	—
Dulcețuri diferite	85	—	—
Zahăr	100	—	—
Lapte sau iaurt	4	4	4
Brînză de vaci	4	20	—
Brînză telemea	—	20	20
Caşcaval	—	20	30
Carne de vacă slabă	—	20	15
Carne de porc	—	15	25
Carne de pui	—	20	—
Crap de rîu	—	20	3
Ou (1 buc=50 g)	—	6	5
Ulei	—	—	100
Untură topită	—	—	100
Unt	—	—	85
Smîntînă	—	—	20
Frișcă	—	—	40
Nuci uscate	20	15	60

Numai după ce regimul alimentar este corect prescris și respectat, se poate aprecia dacă este nevoie de un tratament medicamentos, care poate fi reprezentat de insulină, derivați de sulfoniluree (sulfamide antidiabetice) și derivați de biguanidine. Medicamentele antidiabetice pot fi folosite ca monoterapie sau în terapie asociată.

În ceea ce privește **tratamentul medicamentos**, sîntem convinși că cel mai eficient este cel mai simplu. Asocierile medicamentoase judicioase

Scanned with OKEN Scanner

sînt foarte utile în unele cazuri, dar orice abuz este nefolositor și chiar periculos.

Asocierea în tratament a mai multor feluri de insulină la care se adaugă atît derivați de sulfoniluree cît și de biguanidine nu poate constitui un tratament medicamentos rațional.

Atunci cînd regimul alimentar necesar bolnavului pe care-l tratăm nu este suficient pentru echilibrarea diabetului, alegerea medicației antidiabetice corespunzătoare, capabilă să asigure compensarea în cel mai scurt timp, nu este totdeauna o problemă simplă.

Din experiența cîștigată de noi de-a lungul anilor, ne-am însușit cîteva principii de tratament medicamentos al diabetului zaharat, a căror aplicare ne dă satisfacție.

În diabetul copilului, adolescentului și adultului tînăr începem totdeauna tratamentul cu insulină obișnuită. După obținerea echilibrării metabolice, încercăm preparate de insulină cu acțiune intermediară sau prelungită, pentru a scădea numărul de injecții zilnice și de multe ori două injecții pe zi sînt suficiente, fie amîndouă cu acțiune intermediară, fie una cu acțiune intermediară sau prelungită dimineața și una cu acțiune rapidă seara.

Considerăm că orice încercare de tratament al diabetului copilului și adolescentului cu preparatele orale antidiabetice care ne stau în prezent la dispoziție, reprezintă un timp pierdut în care se va produce agravarea diabetului.

În diabetul adultului și persoanelor în vîrstă (diabetul maturității), recent depistat, dacă în condiții de regim corespunzător, glicemia „à jeun" este sub 200 mg% și glicozuria sub 30 g în 24 ore, se poate începe tratamentul medicamentos cu preparate orale ; cu derivați de sulfoniluree cînd greutatea diabeticului este apropiată de cea ideală și cu derivați de biguanidine cînd bolnavul este supraponderal. Dacă monoterapia cu unul sau altul din medicamentele respective nu este capabilă să asigure compensarea diabetului, se va face o terapie asociată (sulfoniluree + biguanidină). Dacă după 4—5 zile eșuează și o asemenea tentativă se va introduce insulina. După echilibrarea diabetului cu insulină, reintroducerea progresivă a unui preparat antidiabetic oral, cu scădere treptată a dozei de insulină, poate face posibilă obținerea în continuare a echilibrului metabolic numai cu preparate antidiabetice orale, iar mai tîrziu, poate numai cu ajutorul regimului alimentar.

În cazul unui diabetic adult sau în vîrstă, recent depistat, subponderal sau normoponderal, cînd glicemia „à jeun" depășește 200 mg%, iar glicozuria de 24 de ore este mai mare de 30 g, opiniem pentru un tratament inițial cu insulină obișnuită, iar în evoluția ulterioară, după obținerea echilibrului metabolismului glucidic, se va încerca introducerea progresivă a preparatelor antidiabetice orale și urmărirea atentă a bolnavului va per-

Scanned with OKEN Scanner

mite să se aprecieze, care este tratamentul cel mai eficient de care poate beneficia bolnavul respectiv.

Cînd este necesară insulina, cea mai corectă atitudine este de a începe cu insulină obişnuită, contrar opiniei lui Chimènes (66), care recomandă ca iniţial să se administreze insulină retard.

În ceea ce priveşte stabilirea dozei de insulină necesară unui diabetic, nu există nici o regulă valabilă. „Nu există niciodată doi bolnavi care să necesite aceeaşi doză de insulină, diabetul se echilibrează numai după ce cantitatea de insulină administrată se reglează în funcţie de necesităţile individului respectiv" — Duncan (101).

Mai mulţi autori (66, 101) consideră că este greşit să se calculeze necesarul de insulină după regula : pentru două grame de glucoză urinară, o unitate de insulină obişnuită sau pentru 3—4 grame de glucoză urinară, o unitate de insulină retard. Astfel Chimènes (66) scrie : „nimic nu este mai fals în practică decît vechea axiomă după care o unitate de insulină permite metabolizarea unui gram de glucoză".

Credem că aceşti autori vrînd să sublinieze variabilitatea necesităţii de insulină de la un diabetic la altul, lasă medicul fără nici un criteriu, nici unul aproximativ (234), cum este acesta. De aceea, subliniind încă odată că fiecare diabetic are boala lui, are necesarul lui de insulină sau altă medicaţie antidiabetică, pentru a stabili doza pentru prima zi sau pentru primele 2—3 zile, cantitatea de glucoză eliminată în urina de 24 de ore, după un regim cu conţinut în glucide cunoscut, reprezintă totuşi un criteriu şi permite o mai rapidă echilibrare a diabetului, decît dacă s-ar începe la fiecare bolnav cu 12 u.i. insulină obişnuită pe zi şi se va creşte în zilele următoare după datele de laborator obţinute.

Desigur că un asemenea calcul nu are pretenţia că stabileşte doza de insulină sigur necesară, dar repetăm că este o exagerare a nega unei asemenea indicaţii orice valoare.

După ce s-a asigurat echilibrul metabolic, se va aprecia posibilitatea de a se trece la insulină retard, în dorinţa de a micşora numărul de injecţii zilnice, atunci cînd insulinoterapia este absolut necesară. Dacă obţinem rapid echilibrul metabolic cu ajutorul unei cantităţi de insulină obişnuită ce nu depăşeşte 30 u.i. pe zi, la un diabetic adult cu greutate normală sau supraponderal, se poate spera că se poate beneficia de aportul preparatelor antidiabetice orale şi în acest caz, ele se vor introduce progresiv fără a mai face tratament cu insulină intermediară sau retard.

În acele forme de diabet de gravitate medie, care rămîn insulinodependente, tratamentul asociat de insulină retard dimineaţa la care se adaugă un preparat antidiabetic oral seara poate fi o metodă care să asigure un echilibru metabolic corespunzător.

În alegerea medicaţiei antidiabetice este util şi criteriul toleranţei la glucide, care dă o indicaţie asupra gravităţii dezechilibrului metabolic. Astfel, toleranţa la glucide sub 100 g, impune tratamentul cu insulină,

Scanned with OKEN Scanner

toleranţa la glucide între 100—150 g, indică posibilitatea unui tratament antidiabetic oral, iar o toleranţă la glucide peste 150 g, echivalează de multe ori, dar nu totdeauna, cu posibilitatea obţinerii unui rezultat bun, numai cu ajutorul regimului alimentar.

Toate cele de mai sus sînt cîteva indicaţii, care rezultă din experienţa noastră şi nu axiome.

În practică, de multe ori se ivesc situaţii care nu se pot încadra în cele recomandate mai sus, şi îi revine sarcina medicului curant să stabilească atitudinea cea mai corectă, consultul medical cu specialistul în boli interne sau în boli metabolice, aducînd cu certitudine un plus de calitate.

Iată două din observaţiile noastre care justifică cele menţionate mai sus :

Bolnavului L.I., 30 ani, şef manevră, i se descoperă un diabet zaharat : glicemia 330 mg% ; glicozuria : 250 g/24 ore ; corpi cetonici în urină : absenţi. Talia 169 cm, greutatea 55 kg. Este tratat într-un spital rural din 6.V.—2.VI. 1967 iniţial cu tolbutamid, apoi se asociază meguan, glicemia coboară la 240 mg% şi glicozuria la 132 g/24 de ore ; regim alimentar 150 g glucide. În cele 28 de zile de internare bolnavul a crescut de la 55 la 56 kg.

Bolnavul a fost transferat „pentru precizarea diagnosticului etiologic“ (?)

De ce nu s-a administrat iniţial insulină ?

De ce s-au administrat numai 150 g glucide ?

Transferul era necesar numai pentru a stabili diagnosticul etiologic sau şi pentru echilibrarea diabetului ?

După tratamentul cu 250 g glucide, 100 g lipide, 100 g proteine, iniţial cu trei injecţii zilnice de insulină obişnuită şi apoi cu două injecţii de insulină intermediară (32 u.i. dimineaţă şi 12 u.i. seara), s-a obţinut echilibrul metabolismului glucidic.

Bolnavul H.N., 45 ani, inginer, se prezintă în 19.XI.1970 cu diabet zaharat primar, manifest, complicat cu cetoză. Glicemia : 230 mg% ; glicozuria/24 ore : 62 g ; corpii cetonici în urină : ++. Talia 182 cm, greutatea 80 kg. Se dă regim cu 250 g glucide şi 44 u.i. insulină obişnuită (16+16+12). A doua zi, au dispărut corpii cetonici. Se adaugă treptat la alimentaţie lipide şi proteine. Echilibrul metabolic este rapid restabilit. Se trece treptat la medicaţie orală şi pleacă după 17 zile, cînd glicemia „à jeun“ este 97 mg%, glicozuria şi corpii cetonici absenţi, cu recomandarea : regim alimentar cu 250 g glucide, 100 g lipide, 100 g proteine ; două dragee de silubin retard şi 2 comprimate de daonil. În controlul ambulator ulterior, se ajunge la un echilibru metabolic bun cu regim şi numai cu un drageu de silubin retard.

Studiind frecvenţa diferitelor tratamente de care beneficiază diabeticii, în viaţă, din evidenţa noastră de-a lungul anilor, s-au constatat datele din tabelul următor (28).

Scanned with OKEN Scanner

TABEL NR. 9

Felul tratamentului la Centrul Antidiabetic Timişoara

Anul	Nr. de cazuri	Insulină	Sulfoniluree	Biguanidine	Regim	Insulină +medicaţie orală
1956	463	52,6%	7,1%	—	40,3%	—
1960	962	39,3%	14,9%	—	45,8%	—
1965	1 663	24,5%	35,1%	0,2%	39,1%	1,1%
1970	2 535	13,9%	24,9%	13,9%	43,5%	3,7%

Considerăm că tratamentul iniţial al tuturor diabeticilor trebuie început în spital. Aici este locul unde bolnavul poate fi cel mai bine urmărit, aceasta făcîndu-se atît cît este necesar, dar prima spitalizare de multe ori este bine să fie mai lungă decît media de spitalizare a unităţii respective şi cu siguranţă prima spitalizare mai lungă, va scurta celelalte spitalizări, care astfel vor fi şi mai rare.

În spital, diabeticul va trebui să înveţe să-şi calculeze regimul alimentar, să-şi dozeze calitativ şi semicantitativ glicozuria şi corpii cetonici în urină, să-şi facă injecţiile cu insulină atunci cînd este nevoie, să acorde atenţie cu totul deosebită igienei individuale.

Scanned with OKEN Scanner

INSULINA

Cu toate că diabetul zaharat era deja cunoscut ca boală de multă vreme, legătura directă cu un organ a fost făcută numai după ce Mering și Minkowsky, în 1889, la Strassbourg, au făcut pancreatectomie totală la cîine, după care au observat apariția diabetului. Cercetări ulterioare trebuiau să demonstreze faptul invers și anume că extrasul de pancreas are influență favorabilă asupra semnelor diabetului.

Această demonstrație este atribuită lui Banting și Best, care au lucrat la Toronto, în laboratorul condus de Mc Leod. Pentru această descoperire s-a acordat lui Banting și Mc Leod premiul Nobel, Best fiind uitat. Dar așa cum arată Pavel într-o lucrare recentă (233), veritabilul nedreptățit a fost N. Paulescu, pe atunci profesor de Fiziologie la Facultatea de Medicină din București, care a publicat cu 8 luni înainte un memoriu asupra pancreinei, nume care el l-a dat secreției interne a pancreasculuí. Iată concluziile lui Paulescu (230) publicate la 31 August 1921, în Arch. Intern. de Physiologie, Vol. XVII fasc. I (lucrarea a fost primită la redacție în 21 iunie 1921) :

I. Dacă la un animal diabetic prin ablația pancreasului se injectează într-o venă jugulară, un extras pancreatic se constată :

a) o diminuare și chiar o suprimare pasageră a hiperglicemiei, care poate fi înlocuită prin hipoglicemie și de asemenea o scădere și chiar o suprimare pasageră a glicozuriei,

b) o diminuare considerabilă a ureei sanguine, ca și a ureei urinare,

c) o scădere importantă a acetonuriei și a acetonemiei.

II. Efectul extrasului pancreatic asupra glicemiei și asupra glicozuriei variază cu intervalul de timp scurs de la injecție. Astfel efectul începe imediat după injecție, atinge maximum la 2 ore și se prelungește timp de aproximativ 12 ore. El variază de asemenea cu cantitatea de pancreas întrebuințat pentru prepararea extrasului.

III. Dacă la un animal normal, respectiv care nu are diabet, se injectează într-o venă extras pancreatic, se observă o scădere importantă a glicemiei, ca și a ureei sanguine și a ureei urinare.

IV. Asemenea efecte, obținute asupra hiperglicemiei și glicozuriei diabetice, nu sînt produse :

a) nici prin injecție intravenoasă de ser fiziologic ;

b) nici prin o injecție intravenoasă de extras provenind din alt organ decît pancreasul ;

Scanned with OKEN Scanner

c) nici prin o injecție intrarachidiană a unei soluții de nucleinat de sodiu care provoacă un acces febril.

Paulescu nu a injectat la om extrasul de pancreas obținut de el, din cauza iritației locale care apărea la cîine la locul de injecție și el a luat inițiativa de a înființa un comitet care să se ocupe cu purificarea extrasului pancreatic obținut, dar dificultățile practice au întîrziat o asemenea realizare (Pavel).

Banting și Best au lucrat în problema extrasului de pancreas în august 1921 și produsul obținut de ei l-au denumit inițial isletin, cu toate că Meyer a creat termenul de insulină în 1909 — Pignard (245).

Comunicarea descoperirii lui Banting și Best, a fost făcută la 14 noiembrie 1921 și publicată în februarie 1922, iar în noiembrie 1923, insulina este preparată de firma Hoechst-Stöcker (290).

Banting și Best nu au comunicat decît efectul insulinei asupra glicemiei și glicozuriei, iar Paulescu a comunicat în plus și efectul asupra acetonuriei, acetonemiei și ureei sanguine. Lucrarea lui Paulescu a fost cunoscută de Banting și Best. Într-o scrisoare a lui Best, acesta arată printre altele : „În orice caz aș dori să afirm cît de rău îmi pare pentru această eroare nefericită . . .“

Lucrări care au încercat să demonstreze eficiența hipoglicemiantă a extraselor de pancreas au mai fost făcute și de alți cercetători ca : Zuelzer (1908), Lèpine (1909), Allen (1913), Murlin (1913), Kleiner (1919), dar Best scrie textual : „Întotdeauna mi s-a părut că Paulescu a venit mai aproape de țintă ca oricare altul. El a comunicat scăderea glucozei, corpilor cetonici și ureei din sîngele și urina cîinilor pancreatectomizați după administrarea extractelor pancreatice . . . Eu simt, totuși, că această lucrare nu a primit recunoașterea pe care o merită“.

Banting și Best sînt primii care injectează extras de pancreas la om, în 11 ianuarie 1922, reușind să salveze de la moarte pe copilul Leonard, care avea 14 ani și care era în comă diabetică.

De atunci s-au făcut numeroase cercetări asupra structurii, sintezei, depozitării, secreției, transportului și acțiunii insulinei. În ultimele decenii datorită cercetărilor efectuate este posibilă dozarea insulinemiei.

Descoperirea insulinei reprezintă un succes deosebit de important în primul rînd pentru că a transformat tabloul clinic grav al diabetului zaharat și în al doilea rînd, a constituit un punct de plecare pentru o serie de cercetări fundamentale. Insulina a fost primul hormon de natură proteică cunoscut, a fost prima moleculă de proteină a cărei structură a fost în întregime elucidată (241).

În 1926, Abel reușește să obțină hormonul sub formă cristalizată, insulina fiind prima substanță de natură proteică obținută sub această formă.

În 1927, Hagedorn, în Danemarca, prepară prima insulină retard combinînd hormonul cu o proteină bazică, protamina. Adăugarea zincului la acest complex, datorită lui Scott, duce la prepararea protamin zinc insulinei care are durată de acțiune dublă.

Scanned with OKEN Scanner

În 1955, Sanger a publicat structura insulinei de porc, fapt pentru care i s-a decernat în 1958 premiul Nobel. El a stabilit poziţia precisă a fiecărui atom din cei 777 din molecula proteică a insulinei, alcătuită din două lanţuri de aminoacizi.

Formula stabilită de Sanger a folosit chimiştilor pentru sinteza totală a insulinei, în 1963, simultan de Duyu Cang în China, de Katsoyannis în S.U.A. şi Zahn în R. F. a Germaniei. Aceasta este prima sinteză chimică a unei molecule de natură proteică.

Dacă insulina de sinteză rămîne pentru moment o curiozitate de laborator, este totuşi posibil să se aibă în vedere sinteza de analogi ai insulinei, respectiv de hormoni cu secvenţă mai mult sau mai puţin modificată, pentru a studia în mod sistematic relaţiile între structură, activitate şi antigenicitate. Sinteza trebuie să permită includerea de acizi aminaţi marcaţi în lanţurile peptidice, pentru a se determina mai precis mecanismul de acţiune şi metabolismul hormonului, în particular transportul său şi fixarea la nivelul receptorilor tisulari — Pignard (245).

Diversitatea structurală a insulinelor este la originea problemelor imunologice a căror incidenţă este de mare interes pe plan clinic şi pe plan biologic-experimental.

*
* *

Insulina este un hormon de natură proteică secretat de celulele beta ale pancreasului endocrin, aceste celule fiind cuprinse în insulele Langerhans, care ar fi în număr de aproximativ un milion într-un pancreas normal după Loubatières (171), două milioane după Williams (319), avînd un diametru între 20—300 microni într-un pancreas normal. Insulele lui Langerhans iau naştere pe seama celulelor epiteliale ale canaliculelor excretoare. Începînd din luna a treia a vieţii intrauterine insulele îşi pierd majoritatea legăturilor cu sistemul canalicular şi încep producţia de insulină — Williams (319).

Pancreasul endocrin în totalitate cîntăreşte un gram.

S-au izolat patru tipuri diferite de celule în insulele lui Langerhans : alfa, beta, C şi delta.

Celulele alfa secretă glucagon şi factorul lipocaic, celulele beta insulină, celulele C sînt agranulare şi au fost considerate ca fiind precursorii posibili ai celulelor alfa (155), iar celulele delta (descriere în pancreasul uman de Bloom şi Bensley) ar secreta un factor cu rol în neoglicogeneză. Aproximativ 3/4 din celulele insulelor sînt celule beta. Se pare că există un paralelism între ţesutul insular, conţinutul în granule al celulelor beta şi conţinutul în insulină al pancreasului.

Lucrarea lui Holmans şi Allan apărută cu nouă ani înainte de descoperirea insulinei a indicat că sursa principiului antidiabetic sînt celulele beta. Ei au studiat modificările citologice survenite în ţesutul insular după pancreatectomie parţială şi au constatat că, atunci cînd 80% din pancreas a fost înlăturat, după cîteva săptămîni, în mod progresiv, s-a instalat diabetul zaharat. Studiile citologice efectuate au arătat că în timp ce celulele

Scanned with OKEN Scanner

alfa nu suferă modificări, celulele beta rămase prezintă degranulare și degenerare hidropică. Aceste modificări degenerative progresive în celulele beta, conducînd în cele din urmă la dispariția lor și la apariția diabetului, iar descoperirile ulterioare că injecțiile cu aloxan produc distrucție selectivă a celulelor beta și diabet, demonstrează clar legătura între alterările celulelor beta și diabetul zaharat — Lazarow (157).

Celulele beta se caracterizează prin marele lor conținut în ergastoplasmă și reticul endoplasmic, care face ca citoplasma să fie mai densă decît în celulele alfa — Mincu (208). Mitocondriile sînt înconjurate de o dublă membrană, care prezintă frecvenți pori. Celulele beta sînt separate de capilare prin două membrane bazale distincte, una care ține de celula beta și alta de endoteliu.

Celulele beta sînt sediul sintezei, depozitării și eliberării de insulină.

Conținutul în insulină este paralel cu numărul granulelor din celulele beta, granulele fiind considerate acumulări de insulină.

Cantitatea de insulină care ar exista într-o celulă beta a fost calculată de Lacy și Williamson (152) la $1{,}7 \times 10^{-6}$ unități.

Există mai puțină insulină în pancreasul femeilor decît al bărbaților. Concentrația este mai mică în capul pancreasului și mai mare în coadă.

Fiecare granulație cuprinde un oarecare număr de molecule de insulină, care sînt unite unele cu altele într-un mod care nu este cunoscut. Abundența lor depinde de echilibrul între sinteza și nevoia de insulină a organismului.

Zincul ar juca un rol important în menținerea insulinei în granule, unde este găsit în concentrații mari.

Perfuziile de glucoză descresc semnificativ conținutul în zinc al celulelor beta înainte de diminuarea granulelor. Insulina are o mare afinitate pentru zinc. Cînd insulina este legată de zinc poate încă să lege aminoacizi, protamină și alte grupări bazice. Această proprietate a insulinei a fost folosită pentru prepararea insulinelor retard (319).

PROPRIETĂȚIILE FIZICO-CHIMICE ALE INSULINEI

Insulina se prezintă ca o pudră albă, nehigroscopică, levogiră. Cristalizează în sistem romboedric : cristalele sînt birefrigente. Este solubilă în apă acidulată sau alcalinizantă, precipitînd la punctul izoelectric (*p*H 5,30—5,35), solvîndu-se de asemenea în soluție de fosfat disodic, alcool 90°, glicerină, acid acetic, fenol. Este insolubilă în alcool absolut, cloroform, eter, acetonă, benzen, piridină. Spectrul caracteristic este cel cu banda de absorbție între 2 700 și 2 800 Å, caracteristic cistinei și tirozinei (238).

Insulina este foarte sensibilă la acțiunea denaturantă a unor enzime proteolitice cum ar fi pepsina și tripsina care o inactivează, de aceea nu poate fi administrată pe cale orală, cel puțin deocamdată.

Activitatea hipoglicemiantă a insulinei este exprimată în unități internaționale în comparație cu un etalon internațional a cărei unitate

Scanned with OKEN Scanner

corespunde activității hipoglicemiante a 40,82 gamma insulină. Etalonul internațional este o insulină cristalină conținînd 22,1 u.i./mg (238).

STRUCTURA INSULINEI

Insulina este o proteină cu o greutate moleculară de 6 000 (5 807 pentru insulina umană) cînd este foarte diluată, fiind monovalentă. Insulina concentrată este un polimer polivalent. Evaluarea greutății moleculare prin difuziune în geloză dă de fapt o greutate moleculară între 28 000—34 000. Ea este constituită din două lanțuri polipeptidice A și B unite între ele prin două punți disulfurice —S—S—, formate între molecule de cistină. Cele două lanțuri sînt legate între A_7 și B_7 și între A_{20} și B_{19}. O a treia punte disulfurică unește două părți ale lanțului A, legînd două reziduuri cisteinice din poziția 6 și 11 — Gajdos (118), formînd un inel în cadrul căruia sînt închiși patru aminoacizi.

Lanțul A este format din 21 aminoacizi, are caracter acid, iar lanțul B din 30 aminoacizi, are caracter bazic.

Cei 51 aminoacizi din lanțurile A și B sînt de fapt repetarea neregulată a 16 aminoacizi, unii apărînd de mai multe ori, dar lipsesc triptofanul și metionina (78, 219, 245).

Structura primară a insulinei bovine și umane este cea din fig. Nr. 1 și Nr. 2.

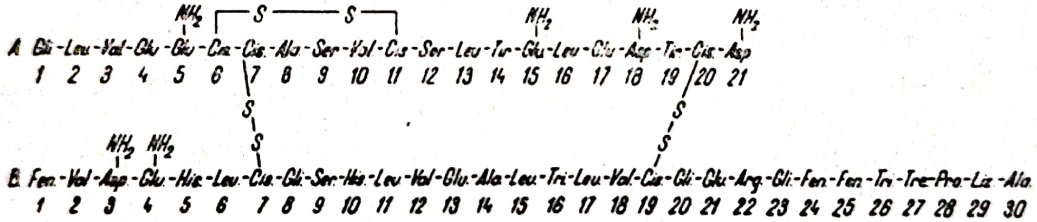


Fig. 1. Structura insulinei bovine.

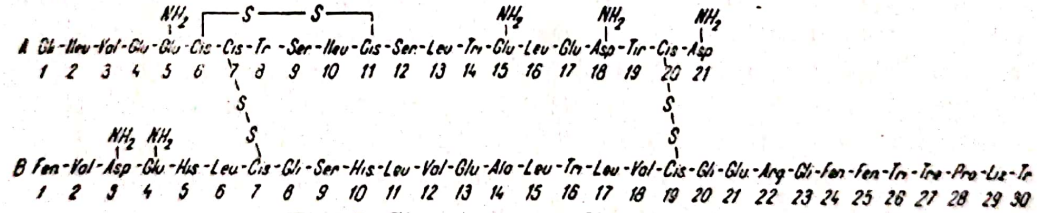


Fig. 2. Structura insulinei umane.

Între insulinele obținute de la diferite specii animale există unele deosebiri în secvența aminoacizilor, numai 22 de aminoacizi sînt invariabili, dar de la oricare specie ar fi, insulina are totdeauna acțiune hipoglicemiantă, fapt atribuit structurii sale tridimensionale.

Structura comparată a insulinei mamiferelor este redată în tabelul Nr. 10.

S-a constatat că insulina umană, a cărei secvență a fost determinată în 1960 de Nicol și Smith, posedă o structură foarte apropiată de cea de porc, în timp ce insulina de bou și berbec prezintă diferențe mai mari (245).

O insulină este cu atît mai eficace cu cît formula sa chimică se apropie mai mult de cea a hormonului uman; aceste calități le îndeplinește cel mai bine insulina de porc.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL NR. 10

Structura comparată a insulinei de mamifere — Pignard (245)

Specie	Lanț A				Lanț B		
	4	8	9	10	3	29	30
bou	glu	ala	ser	val	asp NH_2	lys	ala
oaie	glu	ala	gly	val	asp NH_2	lys	ala
balenă	glu	ala	ser	thr	asp NH_2	lys	ala
cal	glu	thr	gly	ileu	asp NH_2	lys	ala
porc	glu	thr	ser	ileu	asp NH_2	lys	ala
cîine	glu	thr	ser	ileu	asp NH_2	lys	ala
cașalot	glu	thr	ser	ileu	asp NH_2	lys	ala
om	glu	thr	ser	ileu	asp NH_2	lys	thr
iepure	glu	thr	ser	ileu	asp NH_2	lys	ser
șobolan 1	asp	thr	ser	ileu	lys	lys	ser
șobolan 2	asp	thr	ser	ileu	lys	met	ser

În Japonia, cea mai mare cantitate de insulină este extrasă din pește, a cărui insulină în ciuda unor modificări importante în secvența aminoacizilor în lanțurile A și B, rămîne cu acțiune sensibil identică cu aceea de la alte specii animale.

Structura spațială a insulinei corespunde modalităților de aranjament a lanțurilor peptidice în trei dimensiuni. Plecînd de la datele fizice, au fost propuse mai multe modele care încercau să reproducă structurile secundare și terțiare ale hormonului. Printre aceste scheme care rămîn încă teoretice, se admite în prezent structura în elice alfa încolăcită la dreapta pentru lanțul B și în elice alfa încolăcită la stînga pentru lanțul A, în timp ce lanțul peptidic inclus în interiorul punții disulfurice interpeptidice formează o buclă externă care este ușor accesibilă.

Modificările în structura insulinei obținute în urma acțiunii unor enzime, în general nu modifică activitatea acestui hormon, în afară de faptul cînd se produce ruptura legăturii disulfurice care este urmată de abolirea totală a activității biologice a insulinei.

Este puțin probabil ca insulina extrasă din pancreasul uman să aibă o structură identică cu insulina endogenă secretată de pancreasul omului, întrucît în cursul diferiților timpi de extracție, insulina endogenă suferă probabil modificări (256).

SINTEZA INSULINEI

PROINSULINA

Ca orice polipeptid, insulina este elaborată la nivelul ribozomilor, urmînd o înlănțuire specifică dictată de ADN și transmisă prin ARN mesager — Lubetzki și Warnet (185), Oelz și Froesch (226).

Scanned with OKEN Scanner

Sinteza insulinei se face în celulele beta ale insulelor lui Langerhans ale pancreasului.

Ergastoplasma celulelor beta are un aspect lamelar : ribozomii sînt la suprafaţa exterioară a lamelelor ; în cursul sintezei, lamelele acumulează o substanţă amorfă pe peretele lor intern, se separă şi iau o formă sferică : acesta este sacul ergastoplasmic care conţine o substanţă amorfă, apoi apare o granulaţie beta ; sacul pierde ulterior ribozomii şi devine neted (185).

În ultimul timp s-a arătat că biosinteza insulinei urmează calea unei proteine mai mari, proinsulina care este apoi scindată intracelular de către un mecanism proteolitic pentru a da insulină.

Descoperirea proinsulinei va deschide poate un nou şi considerabil cîmp de investigaţii pentru aceia care se interesează de sinteza insulinei şi de variaţiile ei fiziologice şi patologice (182).

Prima publicaţie asupra proinsulinei este aceea a lui Steiner şi Oyer, în 1967. Aceşti autori studiau încorporarea acizilor aminaţi marcaţi în proteinele celulelor langerhansiene (provenind din adenom hipoglicemiant) incubate „*in vitro*."

Ei au izolat din fracţiunea solubilă extractibilă prin acid-alcool două proteine reacţionînd cu anticorpii antiinsulină de cobai. Una din ele avea toate proprietăţile insulinei, cealaltă poseda unele caracteristici ale acesteia, dar avea o greutate moleculară mai mare, stabilindu-se că este un precursor în sinteza insulinei şi i s-a dat numele de proinsulină — Lubetzki (182).

Proinsulina s-a putut separa de insulină prin filtrare pe gel şi greutatea ei moleculară este de cca 10 000 (9 600 ± 1 200).

S-a izolat pînă acum din preparatele comerciale de insulină cristalizată : proinsulina de bou (Steiner), porc (Chance), şobolan (Chance), morun (Grant şi Reid), umană (Rubenstein).

Lucrările lui Steiner şi colaboratorii (287) au arătat că proinsulina bovină conţine 28 de aminoacizi pe lîngă cei prezenţi în insulina bovină.

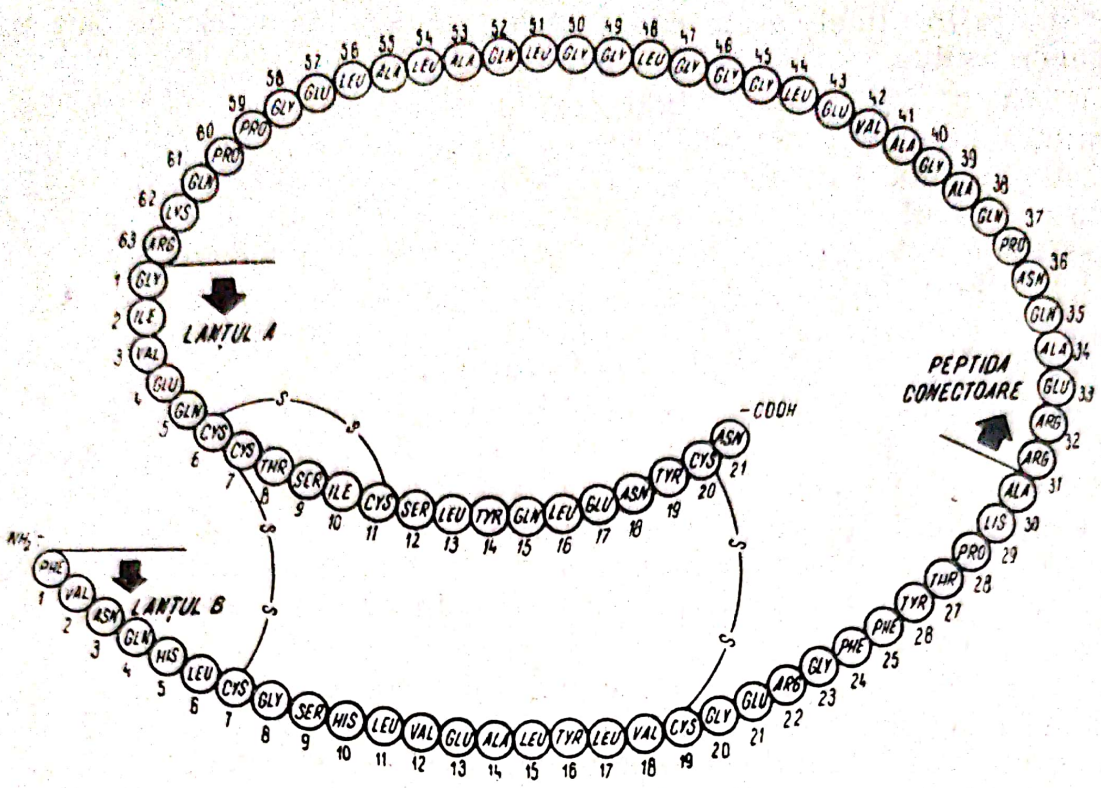
Chance şi Ellis au arătat că proinsulina de porc este compusă dintr-un lanţ lung de 84 aminoacizi [21 în lanţul A, 30 în lanţul B, între acestea fiind intercalată o secvenţă de 33 aminoacizi, care constituie polipeptida de conexiune (49)] fig. nr. 3.

Configuraţia sa spaţială spiralară îi permite să pună faţă în faţă aminoacizii între care se află punţile disulfurice (250).

Pe lîngă proinsulină, din preparatele de insulină comercială au fost izolate şi forme intermediare. În timp ce proinsulina este formată dintr-un singur lanţ polipeptidic, formele sale intermediare au două lanţuri polipeptidice. Formele intermediare reprezintă molecule de proinsulină în care au avut loc una sau mai multe scindări la locul de ataşare a peptidei de legătură de lanţul A. Cantitatea de proinsulină şi formele intermediare din preparatele de insulină cristalină reprezintă de obicei 2% din proteina totală.

Transformarea în organism a proinsulinei în insulină se face probabil prin una sau două proteaze, una de tipul tripsinei, alta similară carboxipeptidazei.

Scanned with OKEN Scanner



FORMULA PROINSULINEI DUPĂ CHANCE.

Dacă proinsulina circulă în sînge, ceea ce pare probat de Rubenstein şi Steiner, atunci metoda radioimunologică a lui Yalow şi Berson, pierde specificitatea sa, căci ea dozează deodată insulina şi proinsulina.

În testul diafragmului izolat al şobolanului sau al grăsimii epididimare, proinsulina favorizează fixarea glucozei, oxidarea sa, încorporarea în glicogen şi trigliceride. Activitatea sa echivalează cu 2—5% din cea a insulinei. Această activitate creşte net după acţiunea tripsinei, este inhibată de antiserul proinsulină şi inhibitorul Kunitz al tripsinei. Proinsulina are deci activitate biologică slabă, tardivă, persistentă. Ea ar suferi o conversiune în insulină sau ILA în celula beta a pancreasului şi poate şi la periferie — Azérad (13), Lubetzki (182).

Proinsulina purificată şi marcată cu I^{131} reacţionează cu serul antiinsulină, dar mai slab decît insulina, aproximativ 50%. Proinsulina poate să modifice valoarea dozării insulinemiei, mai puţin la sănătos „à jeun", în mai mare măsură la obez sau la unii diabetici (după stimularea cu glucoză, care creşte proinsulina). De asemenea se ridică problema că „rezistenţa la insulină" admisă în astfel de cazuri să fie datorată neconversării proinsulinei în insulină.

Thompkins şi colaboratorii (302) au stabilit că eliminarea metabolică a proinsulinei este mai puţin rapidă decît a insulinei, timpul de înjumătăţire al proinsulinei în plasmă fiind mult mai lung decît cel al insulinei.

Descoperirea şi izolarea proinsulinei este posibil să ducă la o mai bună înţelegere a diabetului uman. Existenţa unui percursor care are o activitate biologică redusă (dacă are), dar se decelează uşor cu analizele imu-

nologice pentru insulină, ridică problema că multe forme de diabet cu insulinemie plasmatică măsurabilă ar putea rezulta din eșecul, printr-o deficiență enzimatică ereditară, de a converti proinsulina în insulină activă. Existența proinsulinei scoate în evidență că nu examinăm întregul produs al genei sau al genelor pentru insulină, atunci cînd examinăm molecula de insulină. Izolarea unor cantități mici de insulină structural normală dintr-un pancreas diabetic nu poate deci exclude posibilitatea unui defect genetic în porțiunea C peptidă a moleculei. Un astfel de defect ar putea tulbura grav eficiența îndoirii moleculei de proinsulină sau ar putea tulbura convertirea enzimatică a proinsulinei în insulină, ceea ce ar distruge în cele din urmă populația de celule beta. Dar desigur, sînt necesare încă multe cercetări pînă la aprecierea corectă a importanței proinsulinei în patogenia diabetului zaharat uman — Steiner (287).

Descoperirea proinsulinei vine să aducă o îndoială asupra validității dozării imunochimice a insulinei, să explice cel puțin unele forme de diabet.

Rămîne încă mult de făcut pentru a determina rolul proinsulinei în biosinteza insulinei de către celula beta a pancreasului endocrin și a demonstra că cel puțin unele forme de diabet zaharat se datoresc tulburării de transformare a proinsulinei în insulină — Shaw, Chance (276).

Cu toate că structura insulinei cu cele două lanțuri polipeptidice unite prin două punți disulfurice este bine cunoscută din lucrările lui Sanger, rămîne de lămurit dacă cele două lanțuri se formează separat și apoi se conjugă prin oxidarea grupărilor SH sau dacă o moleculă unică, sintetizată, se desface secundar în două lanțuri.

Derivații de sulfoniluree se consideră că ar incita sinteza insulinei (56).

Crepoldi și colaboratorii (72) au constatat că acetoacetatul, găsit în cantități crescute după un post prelungit la diabeticii obezi, nu determină o creștere a insulinopoiezei.

SECREȚIA INSULINEI

Stimulul fiziologic esențial al celulelor beta este hiperglicemia (134), care ține sub dependența sa nu numai secreția, dar și sinteza insulinei.

Insulinemia crește la oamenii sănătoși după administrarea glucozei de aproximativ 3 ori în 30 pînă la 60 de minute. Pentru acest efect glucoza trebuie să pătrundă în celulele beta și să fie metabolizată dincolo de etapa glucozo-6-fosfat. Gradul producției hormonului este reglat la nivelul metabolismului glucozo-6-fosfatului în calea glicolitică.

Este posibil ca la mulți diabetici să existe un defect inerent în cadrul mecanismului de secreție al insulinei, determinat genetic, suprapunîndu-se apoi un antagonism dobîndit al insulinei. Așa s-ar putea explica majoritatea cazurilor de diabet de la adulți, care prezintă o formă clinică benignă.

Din studiul diverșilor factori care interferează cu metabolismul glucozei în celula beta, rezultă că dacă penetrația glucozei în această celulă este în condiții fiziologice un fenomen aparent simplu, fosforilarea glucozei ca și funcționarea normală a ciclului Krebs cu consecințele sale de producere a compușilor fosforilați bogați în energie ca adenozintrifosfatul, sînt esențiale pentru insulino-secreția consecutivă administrării de glucoză.

Scanned with OKEN Scanner

Cînd se perfuzează pancreasul izolat cu glucoză, cînd apare hiperglicemia, pancreasul răspunde prin eliberare de insulină în vena pancreatică.

În timp ce degranularea celulei beta după administrarea de glucoză are loc în 15—30 de minute, refacerea granulelor după insulinosecreţia provocată de administrarea de glucoză are loc în aproximativ şase ore.

Eliberarea insulinei acumulate în celulele beta pare a fi asociată cu o dezagregare activă a granulelor celulelor beta şi cu solubilizarea insulinei acumulate. Deşi această solubilizare poate fi un factor în producerea unei eliberări rapide de insulină în curentul sanguin, se ştie puţin despre mecanismul prin care are loc sau modul în care molecula proteică solubilizată penetrează suprafaţa celulei — Lazarow (157).

Insulinosecreţia este stimulată de diverse zaharuri, îndeosebi prin d-glucoză, d-galactoză, d-riboză, în timp ce d-fructoza, d-manoza, d-xiloza, l-arabinoza, 3 metil-d-glucoza, d-glucozamina, acidul galacturonic, s-a dovedit că nu au acţiune.

Unii aminoacizi ca arginina, lizina, leucina, fenilalanina sînt, de asemenea, capabili de a creşte secreţia de insulină. La unii subiecţi normali leucina provoacă o hipoglicemie care este totdeauna precedată şi însoţită de o insulinemie crescută (118).

S-a presupus că între zinc şi procesul insulinosecreţiei ar exista o eventuală relaţie ; astfel, în cursul insulinosecreţiei conţinutul în zinc al celulei beta diminuă, iar în perioada de stocaj a insulinei el creşte.

Se crede că zincul este asociat insulinei în pancreas, acesta din urmă fiind relativ bogat în zinc (245). Între insulină şi zinc există relaţii intracelulare strînse, care sînt schimbate cînd insulina este secretată în urma stimulului provocat de creşerea glicemiei în arteriolele pancreatice — Maske (195).

În procesele de reglare a sintezei şi secreţiei de insulină intervin şi o serie de enzime. Astfel, glucozo-6-fosfataza ar fi în raport cu producerea de insulină, adenosintrifosfataza ar contribui la stocajul insulinei sub formă de granule.

Influenţa nervilor vagi a fost studiată de Nelson şi colaboratorii (218). După stimularea acestora la nivelul gîtului sau diafragmului, nu s-a constatat o creştere a eliberării de insulină imunoreactivă (IRI).

Kuznya afirmă că secţionarea nervului vag drept, dar nu şi a celui stîng, este urmată de scăderea cantităţii de insulină secretată după administrarea de glucoză, ceea ce a făcut să se afirme că un stimul semnificativ pentru secreţia de insulină este transmis prin sistemul nervos central spre celulele beta prin nervul vag drept. Totuşi grefa pancreatică la gîtul unui cîine răspunde la stimulul hiperglicemic în ciuda absenţei inervaţiei. În plus, s-a demonstrat că prin perfuzia cu glucoză a pancreasului izolat secreţia de insulină creşte. Alte experienţe au arătat, de asemena, că sistemul nervos nu este necesar pentru secreţia insulinei, dar în condiţii normale el poate fi important — Williams (319).

Loubatières şi colaboratorii (172), studiind influenţa receptorilor alfa şi beta adrenergici asupra secreţiei de insulină, afirmă că L-adrenalina şi L-noradrenalina în concentraţii slabe exercită un efect inhibitor important

Scanned with OKEN Scanner

atît timp cît durează administrarea lor. Fenoxibenzamina, care blochează receptorii alfa, se opune acestui efect. L-isoprenalina, stimulator al receptorilor beta adrenergici, are o acţiune bifazică : după o fază scurtă de stimulare, apare o inhibiţie progresivă a secreţiei de insulină. Propanololul, blocant al receptorilor beta adrenergici, se opune primei faze de stimulare determinată de izoprenalină şi nu modifică faza doua de inhibiţie.

Diazoxidul inhibă eliberarea, dar nu sinteza de insulină — Basabe şi colaboratorii (18).

De asemenea, AMP ciclic ar interveni în insulinosecreţie, eliberînd glucozo-6-fosfat (semnal al insulinosecreţiei) şi furnizînd energia necesară excreţiei granulelor de insulină.

Glucagonul, enterohormonii (pancreazimina şi poate gastrina) ca şi AMP ciclic exogen, cresc valoarea AMP ciclic al celulei beta şi stimulează insulinosecreţia. Eliberarea insulinei sub influenţa acestor substanţe este crescută de teofilină, care inhibă fosfodiesteraza, enzimă responsabilă de distrugerea AMP ciclic (48).

Iversen şi Miles (136) au demonstrat existenţa unui mecanism feedback prin care insulina inhibă secreţia de insulină din celula beta.

Insulina, în condiţii normale, se secretă în modul următor : sub efectul unui stimul insulinosecretor, sacii cu perete dublu care conţin granulele migrează către membrana protoplasmatică şi se fuzionează cu ea, iar la punctul de contact între săculeţ şi membrană apare un hiatus, prin care granula pătrunde în capilar unde este dizolvată rapid. Suprimarea stimulului insulinosecretor este urmată de refacerea săculeţelor şi a conţinutului lor.

Pentru a ajunge la locul de ejecţie, granula de insulină trebuie să traverseze cinci membrane şi cinci spaţii intermembrane. Modificările structurale ale acestor membrane şi ale acestor spaţii, care pot fi legate de condiţii fiziopatologice, sînt capabile de a modifica viteza de migrare a săculeţului şi să modifice astfel caracterele de reactivitate ale celulelor beta ca răspuns la un stimul insulinosecretor.

S-a calculat că doza de insulină secretată de celulele beta în 24 de ore este de aproximativ 55 u.i., cantitate care depăşeşte nevoile fiziologice ale organismului, care ar fi de 22—30 u.i., după cum au arătat studiile făcute la cei cu pancreatectomie totală — Gajdos (118).

Desigur că procesele implicate în insulinosecreţie sînt foarte numeroase, ele fiind rezultatul unor multiple experienţe „in vivo“ şi „in vitro“.

TRANSPORTUL ŞI METABOLISMUL INSULINEI

Şi această problemă a ocupat un loc important în preocuparea celor ce au acordat atenţie problemelor diabetului zaharat, căutîndu-se a se explica apariţia bolii prin unele modificări ale insulinei circulante.

Există dovezi că insulina s-ar găsi în sînge sub două forme, o formă „liberă“ care se aseamănă cu insulina extrasă din pancreas şi o altă formă „legată“, care ar avea proprietăţile generale ale globulinei beta, aceasta ar reprezenta forma de transport a insulinei — Taylor (297).

Scanned with OKEN Scanner

Studiile pentru distribuţia insulinei au folosit marcarea hormonului cu I^{131}. Grodsky, citat de Williams (319), administrînd 10 u.i. de insulină cristalină intravenos la omul normal, găseşte că 98% dispare după 20 de minute, iar după 60 de minute 100%. Insulina este legată de majoritatea ţesuturilor, dar foarte puţină este legată de ţesutul adipos. Leucocitele leagă mai mult decît oricare alt ţesut. Insulina se leagă de asemenea de substanţe inerte ca hîrtia şi sticla. Ditzov şi Sirakov (94) au constatat că insulina este legată de fracţiunile serice aflate în regiunea albuminelor şi globulinelor beta şi gama. Creierul şi hematiile nu reţin insulină, concentraţiile cele mai mari fiind reţinute în rinichi şi ficat. Ficatul reţine mai multă insulină cînd aceasta a fost injectată în vena portă decît într-o venă periferică. Catabolismul insulinei are loc mai ales la nivelul ficatului, care ar modifica 50% din insulina portală (fie o distruge, fie o leagă cu o proteină).

Rabkin şi colaboratorii (312) au demonstrat că subiecţii normali extrag $39 \pm 4\%$ din insulina conţinută în sîngele arterial renal. Această cifră corespunde la un clearance mediu al insulinei de 106 ± 28 ml/minut, în timp ce filtraţia glomerulară medie şi clearance-ul urinar al insulinei sînt respectiv 61 ± 11 ml/minut şi $0{,}53 \pm 0{,}5$ ml/minut.

Extracţia renală are loc mai ales la nivelul tubilor proximali şi este independentă de insulinemie, rămînînd constantă, fie că subiectul este „à jeun", fie supus unei încărcări cu glucoză. La cei cu insuficienţă renală moderată (clearance glomerular peste 22 ml/minut), procentajul de extracţie este identic cu cel al subiecţilor normali, dar cantitatea de insulină distrusă este mai mică din cauza diminuării fluxului sanguin renal. În caz de insuficienţă renală severă (filtraţia glomerulară sub 6 ml/minut), procentajul de extracţie nu este mai mare de 9%, cantitatea de insulină distrusă fiind foarte mică. Este totuşi interesant că la aceşti bolnavi clearanceul urinar al insulinei creşte uşor, ajungînd la $1{,}83 \pm 0{,}65$ ml/minut.

Această constatare are un interes dublu :

— explică scăderea nevoilor de insulină la diabeticii cu insuficienţă renală severă (de fapt, cantitatea de insulină distrusă de rinichi fiind scăzută, aceşti bolnavi realizează o „economie insulinică") ;

— sugerează studiul metabolismului renal al insulinei ca metodă de explorare funcţională, mai ales în nefropatiile cu atingere predominant tubulară.

Placenta poate distruge importante cantităţi de insulină, ceea ce ar putea explica rolul favorizant al sarcinii în apariţia diabetului manifest (185).

Problema transportului şi metabolismului insulinei este desigur mult mai complexă şi urmează să fie elucidată în continuare, acest lucru fiind posibil astăzi, cînd ne stau la dispoziţie metode de dozare a insulinemiei.

Scanned with OKEN Scanner

METODE DE EVIDENȚIERE A INSULINEI ÎN SÎNGE

Măsurarea hormonilor din sînge comportă probleme de evaluare de o deosebită complexitate. De obicei, cantitățile de hormoni din sînge sînt extrem de mici. În plus, forma chimică și activitatea biologică a unui hormon care circulă nu este tocmai identică cu aceea a hormonului izolat din glanda endocrină respectivă. Aceste considerații sînt valabile și pentru studiul insulinei din sînge care se găsește în cantitate mai mică decît a milioana parte a proteinelor din ser — Taylor (297).

Insulina se găsește numai în plasmă, ea nu a fost găsită niciodată în eritrocite (118).

Prima metodă folosită pentru măsurarea insulinemiei, care s-a bazat pe efectul hipoglicemiant al hormonului, s-a făcut „in vivo" la șobolanul hipofizectomizat și suprarenalectomizat și făcut diabetic cu aloxan.

S-a trecut apoi la metode „in vitro" așa cum sînt metodele biologice, imunologice și radioimunologice, care se bazează pe :

— măsurarea pătrunderii glucozei din mediul ambiant în hemidiafragmul de șobolan ;

— măsurarea radioactivității CO_2 după incubația țesutului adipos cu glucoză — 1—C^{14} ;

— dozarea imunologică cu ajutorul unui antiser antiinsulină de cobai imunizat cu insulină de bou. Combinarea acestei metode cu marcarea cu I^{131} (metoda radioimunologică) a crescut considerabil precizia și specificitatea ei.

Metodele biologice de dozaj utilizează activitatea biologică a moleculei de insulină îndeosebi asupra sistemului glucoză-țesut „in vivo" și „in vitro". Activitatea biologică pare mai ales sub dependența integrității grupelor carboxilice, a grupelor OH, fenolice și punților disulfurice — Roselin (259).

Metodele biologice de identificare a insulinemiei folosesc diafragmul izolat de șobolan și grăsimea epididimară.

Metoda care folosește diafragmul de șobolan se bazează pe faptul că diafragmul izolat reacționează la doze mici de insulină prin mărirea capacității sale de asimilare a glucozei, acest efect fiind folosit prima dată de Groen și colaboratorii (1952). Serul uman normal poate mări capacitatea diafragmului de asimilare a glucozei și astfel s-a presupus că acest efect se datorește insulinei pe care o conține.

În ceea ce privește utilizarea țesutului adipos pentru evaluarea insulinemiei, aceasta se datorează lucrărilor lui Renold și colaboratorii (1950), care au pus accent pe sensibilitatea crescută a țesutului adipos față de efectele insulinei. Această metodă pare a fi destul de sensibilă, putîndu-se detecta cantități mici de insulină.

Trebuie subliniat că insulinele diferitelor specii prezintă „in vitro" o activitate biologică analoagă, cel puțin asupra glicemiei, dar un comportament imunologic specific.

Metodele biologice determină activitatea insulinică a plasmei pe care numeroase cercetări au încercat pe de o parte să o localizeze pe o fracțiune serică determinată, iar pe de altă parte să determine dacă insulina

Scanned with OKEN Scanner

plasmatică era aceeași cu insulina pancreatică — Antoniades (6), Cameron (61).

Studiul insulinei plasmatice a permis sublinierea fineței mecanismelor de reglare a glicemiei, arătînd rapiditatea și importanța variațiilor insulinei în raport cu modificări moderate ale glicemiei și rapiditatea de reîntoarcere la normal cînd încetează stimulul relativ specific al pancreasului.

Activitatea insulinică a fost succesiv găsită în toate fracțiunile proteice : albumină, alfa 1, alfa 2 globuline, betaglobuline și chiar în gamaglobuline. Dacă localizarea insulinei la nivelul unei proteine serice este foarte discutată, este admis că fragmente de insulină pot fi legate de proteine (Berson și Yalow 1956). Ensinck (106, 107), afirmă că asocierea albuminei și a lanțului B al insulinei ar avea efect inhibitor asupra activității insulinice la nivelul diafragmului, dar nu se poate preciza dacă aceasta este valabil „in vivo".

Antoniades afirmă că există două tipuri de insulină, insulina liberă și insulina legată. Insulina liberă este analoagă cu ceea extrasă din pancreas. Insulina legată la o proteină bazică migrează cu beta globulinele și se caracterizează prin faptul că nu este activă la nivelul mușchiului, dar este activă la nivelul țesutului adipos. Pentru unii insulina legată ar reprezenta existența, alături de insulina liberă, a altor substanțe avînd o activitate insulinică.

Metoda radioimunologică introdusă de Berson și Yalow s-a bazat pe observația că globulinele beta și gama din serul unor diabetici, care au fost deja tratați cu insulină heterologă, pot să lege insulina marcată cu I^{131}. Fracția de proteină care ajută la acest proces de legare a fost numită „anticorpul care leagă insulina" (insulin-binding antibody).

Au fost folosite și alte metode imunologice pentru a determina insulinemia.

Metodele imunologice de dozaj întrebuințează proprietățile antigenice ale moleculei care depind mai ales de secvența aminoacizilor 8, 9 și 10 ai lanțului A și de structura spațială a moleculei. Reacția imunologică dispare cînd insulinele sînt sterificate sau oxidate în mod important și cînd punțile disulfurice sînt rupte (Rosselin 259).

Metodele imunologice evidențiază valori ale insulinemiei mai mici decît cele găsite cu ajutorul metodelor biologice.

S-a pus problema că metodele imunologice nu ar evidenția toată cantitatea de insulină prezentă în ser.

Cu metodele radioimunologice se măsoară substanțele din ser care reacționează cu anticorpii antiinsulină cristalină și s-a considerat că aceste substanțe sînt de origine pancreatică ; ele sînt active din punct de vedere biologic și au fost definite ca insulină imunoreactivă — IRI — (immunoreactive insulin).

Activitatea insulinică a plasmei (ILA, insulin like activity) corespunde efectului serului sau extraselor de ser asupra țesuturilor izolate „in vitro".

Cu metodele biologice este determinat și efectul altor substanțe decît insulina, motiv pentru care valorile ILA din ser sînt mai mari decît cele

Scanned with OKEN Scanner

ale IRI. De fapt numai 7% din ILA totală a serului este suprimată de anticorpii insulinici, este deci IRI, ceea ce corespunde insulinei suprimabile, care a mai fost numită şi insulină tipică — Oelz (226).

Aproape 90% din ILA din sînge nu este suprimată de un exces de anticorpi insulinici şi aceasta a fost numită „activitate insulină nesuprimabilă" (NSILA) sau insulină atipică.

Din NSILA s-au diferenţiat două forme : una care precipită cu acid-alcool, numită NSILA-P şi care este cea mai mare parte şi o parte mai mică (5—10%) solubilă în acid-alcool numită NSILA-S. Aceasta din urmă este foarte stabilă şi se pretează la purificare. Are un efect hipoglicemic prelungit datorit activităţii ei remarcabile asupra ţesutului muscular. Nu-şi pierde activitatea la trecerea prin ficat. NSILA-S este mult mai activă decît insulina. Este compusă dintr-un singur lanţ peptidic. Are o greutate moleculară de 7 000.

NSILA-P are o greutate moleculară mai mare de 100 000. Poate acesta este motivul pentru care cele două NSILA sînt inactive „in vivo", neputînd traversa capilarul şi să intre în contact cu celulele.

Oricare ar fi metoda de dozaj utilizată, ea necesită un sistem susceptibil de a fi modificat prin cantităţi crescute de insulină de ordinul cantităţilor prezente în ser. Variaţia sistemului în funcţie de cantităţi cunoscute de insulină permite a defini curba standard.

Distribuţia punctelor în jurul acestei curbe dă precizia şi reproductibilitatea sistemului, în timp ce panta curbei dă sensibilitatea sa.

Eşantionul conţinînd cantitatea necunoscută de insulină, cel mai adesea ser sau plasmă, este pus în prezenţa aceluiaşi sistem de referinţă. Modificarea antrenată în acest sistem, prin prezenţa cantităţii necunoscute de insulină, este apoi raportată modificărilor sistemului de referinţă în raport cu adăugarea dozelor cunoscute standard.

Această extrapolare este legitimă :

1 — cînd sistemul utilizat pentru stabilirea curbei standard şi pentru dozarea eşantionului necunoscut de insulină sînt identice ;

2 — cînd insulina prezentă în mediu standard este identică sau cel puţin are acelaşi efect asupra sistemului de referinţă ca şi insulina prezentă în ser sau plasmă ;

3 — cînd nu există în plasmă substanţe susceptibile de a modifica în vreun fel oarecare efectul insulinei asupra sistemului de referinţă, substanţe care ar fi absente în mediul standard.

Valorile bazale medii ale insulinemiei (după 12 ore de post) găsite la om, sînt : 10—20 microunităţi/ml de plasmă prin metoda radioimunologică, 50—100 microunităţi/ml prin tehnica hemidiafragmului izolat de şobolan şi 250 microunităţi/ml cînd se utilizează grăsimea epididimară (185).

Diferenţele între valorile găsite prin dozaj imunologic şi valorile date de alte metode corespund insulinoidelor (insulin-like substances).

În concluzie, se poate afirma că metodele de dozare a insulinei din serul sanguin au adus importante contribuţii la interpretarea unor aspecte de patogenie a diabetului zaharat. Sînt necesare studii în continuare pentru perfecţionarea acestor metode de dozare pentru ca rezultatele obţinute să poată fi cît mai exacte. În plus, este foarte probabil să existe o dife-

Scanned with OKEN Scanner

renţă între insulina pancreatică şi cea din sîngele periferic, dat fiind că aceasta din urmă a trecut printr-un număr mare de ţesuturi ca ficat, plămîn, ţesut adipos, care ar putea s-o modifice — Taylor (297).

DIABETUL ZAHARAT ŞI INSULINEMIA

Posibilitatea şi rezultatele dozării insulinemiei au ridicat noi probleme în ceea ce priveşte patogenia diabetului zaharat. Dar, ceea ce părea stabilit în urmă cu cîţiva ani, în ceea ce priveşte valoarea insulinemiei în diferite forme de diabet zaharat, este infirmat de lucrări recente, care au ţinut seamă de mai mulţi parametri.

Vom prezenta pe scurt unele din rezultatele obţinute de diferiţi autori în ceea ce priveşte insulinemia la diabetici.

Astfel oricare ar fi metoda de dozare a insulinemiei s-a constatat că :

1. la un anumit număr de diabetici, mai ales aceia la care boala a debutat în copilărie, după un oarecare timp, nu se găseşte insulină detectabilă în plasmă ;

2. carenţa absolută de insulină nu este constatată la începutul diabetului, atît în diabetul tardiv al obezilor, cît şi în diabetul care a debutat în copilărie şi tinereţe — Rosselin (259), Steinke (286).

Dérot şi Rosselin (91) studiind insulinemia şi somatotropul după încărcarea cu glucoză per os, constată la sănătos o creştere maximă a insulinemiei la 30—60 de minute după încărcarea cu glucoză (care în general este de trei ori mai mare decît insulinemia à jeun).

Cassar şi colaboratorii (63) au constatat o creştere a insulinemiei imunoreactive (IRI) după încărcare cu glucoză la gemenii univitelini descendenţi dintr-un părinte diabetic, numai dacă gemenul respectiv era şi obez.

Diabetul sau cel puţin unele forme de diabet sînt boli pancreatice, pancreasul nu răspunde sau răspunde insuficient la stimulul obişnuit al insulinosintezei şi insulinosecreţiei.

Hartrof şi Wrenshall (1965) au constatat că în timp ce pancreasul normal ar conţine 200 u.i., la diabetic există mai puţină insulină extractibilă sub formă de granule beta.

Wrenshall (325) studiind cantitatea de insulină extractibilă din pancreas, a găsit-o în concentraţie diferită în raport cu formele clinice ale diabetului ; deficit marcat în diabetul de tip juvenil şi cantităţi normale sau crescute la diabetul adultului neinsulinodependent, după cum în alte cazuri de diabet al adultului media de insulină extractibilă din pancreas a fost de 40%.

La diabeticul tînăr, marcat insulinodependent şi la care nu se găsesc nici un fel de antecedente diabetice în familie, boala se instalează rapid, ca în diabetul experimental obţinut la animal cu antiser sau cu aloxan. Insulinemia este absentă chiar de la început şi asemenea formă de diabet seamănă foarte mult cu diabetul produs prin insuficienţă pancreatică, iar substanţele cu efect antiinsulinic ar apărea ulterior, de exemplu în perioada de cetoză.

La bolnavii de diabet zaharat la care glicemia „à jeun“ era peste 250 mg% şi care după încărcare cu glucoză ajungea la 500—600 mg%, după cinci ore fiind peste 300 mg%, secreţia de insulină era practic nulă.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește activitatea insulinică plasmatică la diabetici, ea diferă în raport cu forma clinică de diabet. Astfel, la cei cu un diabet de tip juvenil, folosind plasmă nediluată, Vallance-Owen (310) găsește că activitatea insulinică plasmatică este nemăsurabilă, fiind foarte scăzută, în schimb este prezentă la diabeticii obezi, unde valoarea ei a fost în medie de 125 microunități/ml ceea ce este puțin mai mult decît la omul normal.

Taylor (297) afirmă că la diabeticii cu cetoză, cu formă gravă de boală nu se constată creșterea insulinemiei după încărcarea orală cu glucoză, în timp ce diabeticii cu o formă de boală moderată au prezentat o creștere asemănătoare cu a omului sănătos sau mai mare, dar această creștere este mai tardivă față de sănătoși, ajungînd maximum la 1—2 ore după ingerarea glucozei (297).

La diabeticii cu formă moderată de boală și care nu sînt obezi, Yalow a observat o ușoară creștere a insulinemiei după administrarea orală de glucoză, dar alții au găsit valori ale insulinemiei care nu se deosebeau de cele normale. Pacienții cu forme mai grave de boală prezintă după administrarea orală de glucoză o insulinemie diminuată, pe care ar ameliora-o derivații de sulfoniluree.

La un grup foarte mic de rude apropiate ale unor diabetici, care au prezentat hipoglicemie reactivă după glucoză, cantitățile de insulină pot să crească foarte mult după 30 sau 60 de minute de la ingerarea glucozei, deși cantitățile de insulină „à jeun" sînt normale.

La diabeticul obez, după slăbirea în greutate, s-a observat o îmbunătățire a răspunsului pancreatic.

Azérad și colaboratorii (12) au constatat la diabeticii cu pancreatită cronică, după încărcarea cu glucoză, valori scăzute ale insulinemiei, ceea ce argumentează odată în plus faptul că diabetul datorit pancreatitei cronice este insulinopriv.

Așa cum am mai amintit, afirmația insistentă din ultimii ani a multor cercetători că în unele forme de diabet zaharat al maturității și mai ales la diabeticul obez există o insulinemie normală sau crescută (76), nu este confirmată de unele cercetări recente.

Duprey și colaboratorii (102) consideră că insulinemia poate fi apreciată corect dacă se ține seamă de intensitatea stimulului care a determinat secreția, respectiv de nivelul glicemiei (stimulul fiziologic al insulinosecreției). Pentru aceasta propune să se determine „coeficientul de insulinosecreție" rezultat din compararea glicemie-insulină. Principiul este următorul: în primul rînd se determină corelația normală între insulinemie și glicemie la martori, apoi se raportează insulinemia subiecților testați la insulinemia medie a subiecților normali pentru glicemii identice. Rezultatul este exprimat în procentaje față de insulinemia normală medie.

Procedînd în acest mod, Duprey n-a confirmat datele citate de alți autori cu privire la valorile diferite ale insulinemiei între diabetul de tipul juvenil, diabetul adulților și diabetul obezilor.

Calculînd coeficientul de insulinosecreție la normal l-a găsit egal cu 2 (log. 100), respectiv $1{,}98 \pm 0{,}06$.

Scanned with OKEN Scanner

La diabetici cu greutate normală coeficientul avea următoarele valori :

— în diabetul juvenil : $1{,}40 \pm 0{,}14$;

— în diabetul adultului : $1{,}48 \pm 0{,}12$;

— în diabetul bătrînului : $1{,}49 \pm 0{,}13$.

La diabeticii obezi, coeficientul de insulinosecreţie (CIS) a fost global în medie de $1{,}52 \pm 0{,}09$, dar la cei cu glicemia sub 250 mg% la 60 de minute după încărcarea cu glucoză, CIS a fost $1{,}72 \pm 0{,}10$, în timp ce la obezii cu un diabet mai sever, glicemia la 60 de minute după încărcarea cu glucoză fiind egală sau peste 250 mg%, CIS a fost de $1{,}29 \pm 0{,}04$.

Obezii nediabetici sînt singurii care au prezentat valori mai mari decît la normal, CIS fiind $2{,}22 \pm 0{,}07$.

Coeficientul de insulinosecreţie a fost găsit scăzut la diferite grupe de diabetici studiaţi, independent de vîrsta de descoperire a diabetului.

Excepţie de la această regulă fac numai cazurile unde tulburarea glicoreglatorie este foarte moderată (unii obezi sau cei cu pancreatită cronică).

Duprey susţine că, stabilind coeficientul insulinosecreţiei, se pot face aprecieri corecte asupra deficitului insulinic, decît cu ajutorul datelor furnizate de valoarea absolută a insulinemiei sau valorile glicemiei.

În plus, coeficientul insulinosecreţiei poate fi util pentru depistarea diabetului zaharat asociindu-se probelor clasice de hiperglicemie.

Desigur că acest coeficient nu poate fi implicat ca singurul mecanism în apariţia diabetului zaharat şi el nu neagă printre altele, ineficacitatea insulinei endogene, chiar atunci cînd este secretată în cantităţi insuficiente — Duprey, Lubetzki, Azérad (102).

Fövenyi şi colaboratorii (117) au constatat la obezii diabetici valori de IRI mai mici decît la obezii nediabetici.

Aceste constatări temperează deci considerabil noţiunea de hiperinsulinism din cursul unor forme clinice ale diabetului zaharat. Totodată trebuie reconsiderată noţiunea de epuizare secundară a unui pancreas iniţial sănătos, dar supus unei suprasolicitări prelungite, care ar duce la epuizare într-o etapă tardivă a evoluţiei diabetului apărut la adult, fapt care ar fi unic în fiziopatologia endocrină ; hiperfuncţia prelungită a unei glande endocrine nu duce niciodată la epuizarea sa ci din contră la formarea de adenom.

MECANISMUL DE ACŢIUNE AL INSULINEI

În prezent, acţiunea insulinei a cîştigat o înţelegere mult mai completă faţă de acum douătrei decenii, cînd insulina era considerată ca un hormon cu acţiune numai asupra metabolismului glucidic. Dar controversele asupra modului de acţiune al insulinei continuă. Însuşi, Best (37) afirma recent (1971) : „vom face un mare salt înainte cînd vom determina exact modul de acţiune al insulinei". În prezent, unele date despre modul de acţiune al insulinei sînt contradictorii şi vom încerca să facem, atît cît vom reuşi, o sistematizare a lor.

Scanned with OKEN Scanner

Insulina produce sute de modificări în organism, dar cîte din acestea sînt secundare acţiunii ei primare de favorizare a transportului glucozei prin membranele celulare ? (319). O asemenea întrebare se punea mai ales atunci cînd acţiunea insulinei la nivelul membranei celulare era considerată certă şi de pe poziţia că acţiunea principală a insulinei are loc la nivelul metabolismului glucidic.

Postulatul că insulina acţionează prin creşterea transferului sau transportului glucozei din spaţiile extracelulare în interiorul celulei a fost formulat în 1949, pe baza unor date experimentale, efectuate de mai mulţi cercetători la diferite animale. Park a folosit condiţii care scad activitatea hexokinazei şi a demonstrat că insulina favorizează transportul glucozei în muşchiul scheletic şi cardiac, înainte de a interveni fosforilarea glucozei — Levine, Goldstein (164).

Multiplicitatea remarcabilă a intervenţiei insulinei în procesele metabolice nu poate fi redusă, în stadiul actual al cunoştinţelor, la un mecanism unic. Efectul primar al hormonului nu este localizat la membranele celulare, cum a susţinut Levine, pentru faptul că insulina este activă şi în sistemele acelulare — Gajdos (118).

Diferite acţiuni ale insulinei par total independente unele de altele. Se pare că insulina acţionează direct la nivelul a numeroşi receptori situaţi în puncte diferite ale celulei şi nu într-un loc primar unic.

Insulina nu este indispensabilă pentru nici o reacţie metabolică, ea intervine în numeroase căi catabolice sau anabolice, fie mărind, fie micşorînd cinetica reacţiilor. Studiul acestor efecte arată din ce în ce mai mult că ele nu sînt secundare pătrunderii glucozei în celule, considerată mult timp ca acţiunea esenţială a insulinei (118).

În favoarea ipotezei că insulina creşte permeabilitatea membranei celulare pentru glucoză (Soskin şi Levine) au fost aduse argumentele următoare — Lubetzki (186) :

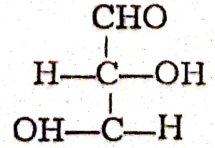
— consumul glucozei de către ţesuturile extrahepatice la cîine este în funcţie de glicemie. La animalul pancreatectomizat, acest consum este readus la normal cînd creşte glicemia, fapt care ar compensa lipsa de insulină, realizînd o „hipertensiune de glucoză" ; insulina nu ar interveni deci în utilizarea glucozei de către celulă, ci în pătrunderea ei intracelular ;

— insulina creşte spaţiul de repartiţie al galactozei ; cum acest monozaharid nu este metabolizabil, creşterea spaţiului său nu poate rezulta decît printr-o pătrundere intracelulară crescută ;

— nu se observă acţiunea insulinei cînd membrana celulară este distrusă (homogenate de ţesuturi) ;

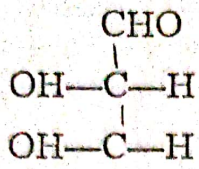
— insulina creşte concentraţia glucozei libere în interiorul celulei adipoase, a celulelor musculare sau cardiace.

Acţiunea favorabilă a insulinei asupra permeabilităţii membranelor se manifestă numai pentru ozele care au următoarea configuraţie spaţială :



Scanned with OKEN Scanner

Această acțiune nu se manifestă în cazul configurației spațiale de mai jos :



Mecanismul intim al transferului transmembranar și intervenția insulinei în acest mecanism nu sînt încă elucidate.

Majoritatea autorilor admit existența în membrana celulară a unui transportor de glucoză. Legătura între acest transportor și glucoză ar fi favorizată de insulină.

Natura transportorului este încă necunoscută : lipoproteină, fosfolipid sau peptid ?

Într-o lucrare recentă, Volfin (314) afirmă că insulina exercită două tipuri de efecte : unul mai tardiv asupra ficatului, altul instantaneu asupra țesuturilor periferice, mușchi și țesuturi adipoase, care este posibil să fie reprodus „in vitro". În ceea ce privește acest ultim efect rapid al insulinei, doze mici cresc consumul glucozei cu 100—300%, biosinteza glicogenului în diafragmul de șobolan și biosinteza acizilor grași de către țesutul adipos.

Insulina ar exercita două tipuri de efecte directe : pe de o parte un efect de pătrundere în celulă a metaboliților esențiali, pe de altă parte un efect asupra schimburilor metabolice independente, prin modificarea prealabilă a permeabilității.

Bessmann (citat de Mincu — 208) arată că toate fenomenele rezultate din lipsa sau administrarea de insulină se pot explica cu ajutorul unui model în care insulina face o conexiune mecanică între hexokinază și mitocondrie.

Premisa majoră a acestui model este că insulina nu este absolut necesară pentru funcționarea particulelor subcelulare și a sistemelor macromoleculare celulare. Insulina conferă eficiență unui mecanism și nu creează un mecanism sau o cale metabolică.

Locul principal de acțiune al insulinei pare să fie generarea de energie mitocondrială și nu permeabilitatea de membrană.

Mincu și Comoroșan (207) constată în diabetul experimental, pentru prima dată, că insulina exercită o acțiune asupra concentrației mitocondriale musculare, intervenind direct asupra reacției ATP—AMP și condiționînd cuplul respirator tisular al fosforilării oxidative.

Lubetzki (186) afirmă : „Dacă este încă permis să ne gîndim la un mod de acțiune unic al insulinei, acesta se referă mai ales la sistemele intracelulare, decît la membrana celulară".

Unele țesuturi nu sînt probabil influențate de insulină : creierul, rinichiul, gastrointestinul, hematiile și altele. Altele sînt insulinosensibile ca : mușchiul scheletic, cardiac, țesutul adipos, fibroblaștii, leucocitele, corpii ciliari, cristalinul, celulele endoteliale și probabil ficatul.

Scanned with OKEN Scanner

INSULINA ŞI METABOLISMUL GLUCIDELOR

Acţiunea insulinei asupra metabolismului glucidelor este foarte complexă. S-a emis ipoteza că insulina ar modifica nu numai cantitativ ci şi calitativ metabolismul glucozei, că ar acţiona mai mult asupra căii hexozomonofosfat decît a celei Embden-Meyerhof, că ar favoriza preferenţial sinteza glicogenului şi că locul de acţiune ar putea fi interiorul celulei, sistemul transportor de hidrogen şi îndeosebi cuplul NADP—NADP H_2.

Pentru sistematizare vom prezenta succesiv această acţiune la nivelul ţesutului muscular, ficatului, ţesutului adipos şi sistemului nervos.

a) *Acţiunea insulinei asupra metabolismului glucidic la nivelul ţesutului muscular.*

Ţesutul muscular este beneficiarul principal al acţiunii hipoglicemiante a insulinei. Pătrunderea accelerată a glucozei în celulă sub acţiunea insulinei a fost confirmată îndeosebi prin întrebuinţarea zaharurilor nemetabolizate (d-manoza, d-xiloza, l-arabinoza, d-fructoza), care se acumulează în interiorul celulei fără a fi degradate.

Trecerea glucozei din capilare la suprafaţa exterioară a celulelor se face prin difuziune şi nu este influenţată de insulină. În schimb, insulina accelerează transportul glucozei la nivelul membranei celulare a muşchiului (223). Această trecere este reversibilă şi se poate efectua în cele două direcţii şi cele două căi sînt accelerate de insulină — Gajdos (118).

O cantitate considerabilă de glucoză poate fi utilizată în absenţa insulinei, dar este necesar ca glicemia să crească semnificativ pentru ca această utilizare să se efectueze. În timp ce la persoanele normale trecerea glucozei în celulă se face la o concentraţie de 70—90 mg%, la cei cu diabet zaharat netratat pragul tisular creşte la 400 mg%. O cantitate suficientă de insulină readuce pragul la normal. Muşchiul este cel mai mare consumator de glucoză, dar dacă aceasta scade el poate utiliza o cantitate considerabilă de lipide. În muşchi nu poate avea loc neoglicogeneza.

Insulina influenţează în multe feluri degradarea glucozei în celulele musculare. În absenţa insulinei, pătrunderea glucozei este lentă şi conţinutul în hexokinază este suficient pentru a o transforma imediat în glucoză-6-fosfat. În prezenţa insulinei o mare cantitate de glucoză pătrunde în celule şi hexokinaza devine o enzimă limitativă. Insulina are o dublă acţiune asupra fosfofructokinazei, enzimă principală pentru reglarea cantitativă a glicolizei. Pe de o parte acţionează enzima, pe de altă parte diminuă concentraţia intracelulară a citratului, inhibitor al fosfofructokinazei.

În experienţe „in vitro", stimularea metabolismului fructozo-6-fosfatului de către insulină se produce chiar în absenţa glucozei în mediul ambiant. Acesta este un exemplu de efect insulinic independent de accelerarea prin hormon, a pătrunderii glucozei prin membrana celulară.

b) *Acţiunea insulinei asupra metabolismului glucidelor în ficat* este controversată. Ceea ce este cert, este că insulina intervine în mai multe etape pentru a diminua cantitatea de glucoză pe care ficatul poate s-o elibereze în circulaţie. Insulina la nivelul ficatului are acţiuni multiple.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel :

— în ficatul izolat, insulină stimulează oxidarea glucozei în CO_2 şi restabileşte oxidarea inhibată de glucagon ;

— insulina favorizează activitatea glucokinazei care catalizează fosforilarea glucozei (formarea de glucozo-6-fosfat) ;

— insulina diminuă avtivitatea enzimelor care catalizează gliconeogeneza, crescută în diabetul aloxanic şi se opune biosintezei ei, induse prin administrarea prealabilă de glucocorticoizi ;

— insulina diminuă neoglicogeneza prin stimularea activităţii şi neoformării enzimelor limitative ale glicolizei (glucokinaza, fosfofructokinaza, piruvatkinaza) al căror efect se opune celui al enzimelor neoglicogenezei (glucozo-6-fosfataza, fructozo-1-6-fosfataza, fosfoenolpiruvat-carbokinaza şi piruvatcarboxilaza).

Ficatul ar răspunde în modul următor la insulină :

— scade eliberarea de glucoză ;
— creşte captarea de glucoză ;
— creşte glicogeneza ;
— creşte lipogeneza ;
— creşte sinteza proteinelor ;
— scade glucozo-6-fosfataza ;
— creşte glucozo-6-fosfatul ;
— creşte sintetaza ;
— descreşte neoglicogeneza.

Toate aceste modificări pentru unii autori sînt efecte secundare, indirecte — Williams (319).

c) *Acţiunea insulinei asupra metabolismului glucidic la nivelul ţesutului adipos.*

În mod normal, pînă la 30% din glucidele de origine alimentară ingerate se depun sub formă de trigliceride în ţesutul adipos, ca rezervor de energie. În absenţa insulinei, lipogeneza scade foarte mult, în timp ce lipoliza creşte odată cu creşterea marcată a energiei care derivă din lipide. Doar o mică parte a lipogenezei are loc în ficat, cea mai mare parte are loc în ţesutul adipos.

În cursul diabetului, metabolismul glucozei în ţesutul adipos este încetinit, ceea ce determină o diminuare importantă a sintezei acizilor graşi şi eventual hidroliza trigliceridelor de rezervă cu punerea în libertate a acizilor graşi, care pot da naştere în ficat la o cantitate crescută de aceto-acetat şi hidroxibutirat responsabili de acidoza metabolică.

Metabolismul în ţesutul adipos este reglat de glucoză, a cărei pătrundere este sub dependenţa insulinei, aceasta crescînd oxidarea glucozei la acest nivel. Insulina stimulează de asemenea în ţesutul adipos, sinteza glicogensintetazei şi producţia de lactat. Ea favorizează utilizarea piruvatului pentru sinteza acizilor graşi şi proteinelor.

d) *Acţiunea insulinei asupra metabolismului glucidic în sistemul nervos.* La nivelul sistemului nervos, insulina accelerează pătrunderea glucozei în măduva spinării şi în celulele cerebrale, mărind şi sinteza glicogenului şi a aminoacizilor.

Scanned with OKEN Scanner

Studiindu-se metabolismul nervului sciatic la iepure, s-a constatat că insulina stimulează trecerea glucozei în nerv, producerea de lactat şi CO_2, aceste fapte constituind elemente noi pentru interpretarea patogenetică a neuropatiilor diabetice.

ACŢIUNEA INSULINEI ASUPRA METABOLISMULUI LIPIDIC

Obezitatea subiecţilor cu hiperinsulinism tumoral (adenom langerhansian) sau funcţional (obezitatea prin supraalimentaţie cu glucide) şi invers topirea ţesutului adipos în diabetul dezechilibrat (consumptiv) clinic sau experimental, reversibilă prin insulinoterapie sînt, printre altele, martorii clinici ai raporturilor care unesc metabolismul lipidelor cu cel al glucidelor şi efectele fiziologice ale insulinei — Wargon (317).

Acţiunea dominantă a insulinei la nivelul ţesutului adipos este de fapt sinteza trigliceridelor plecînd de la glucoză ; această cale metabolică există la fel în muşchi, dar ea este mult mai importantă la nivelul ţesutului adipos, unde trigliceridele reprezintă 99% din lipide.

Insulina are o importantă acţiune lipogenetică şi împiedică lipoliza (223).

a) *Acţiunea lipogenetică* comportă două etape : sinteza acizilor graşi şi esterificarea glicerolului prin acizi graşi dînd naştere trigliceridelor.

Această acţiune este dovedită de faptul că la animalul diabetic care nu poate transforma glucidele în lipide există o reducere a liposintezei, care este corectată de insulină — Wargon (317).

În liposinteză joacă rol oxidarea glucozei pe calea şuntului pentozelor, fapt subliniat şi de rolul pe care-l joacă în metabolismul glucozei în ţesutul adipos, STH şi prolactina.

Sinteza acizilor graşi de către ţesutul hepatic în prezenţa insulinei este mult crescută prin adăugarea glucozei la mediu, fapt din care reiese legătura strînsă între lipogeneză şi metabolismul glucidic. Adăugarea de fructoză, radicali acetat, lactat sau piruvat nu creşte sinteza acizilor graşi.

Acţiunea lipogenetică este deosebit de intensă pe ţesutul adipos. Cantitatea de acizi graşi sintetizaţi de grăsimea epididimară a şobolanului este mărită de două ori cînd se adaugă glucoză la mediu şi de zece ori cînd se adaugă glucoză şi insulină.

Sinteza acizilor graşi cere :

— un material de plecare care este radicalul acetil transformat în acetil-coenzima A ;

— un aport de hidrogen reducînd acetilcoenzima A, mai multe reduceri succesive ducînd la formarea acizilor graşi. Donatorii de hidrogen sînt fie $NADH_2$ şi $NADPH_2$ sau $NADPH_2$ singur.

Prin catabolismul glucozei se aduce la celulă pe de o parte radical acetil (materie primă iniţială) iar pe de altă parte $NADPH_2$ şi $NADH_2$ indispensabili reducerilor succesive. Aportul de $NADPH_2$ şi $NADH_2$ este asigurat de catabolismul glucozei pe calea Embden-Meyerhof (generatoare de $NADH_2$) şi pe cea a şuntului hexozomonofosfat — Dickens-Horecker (generatoare de $NADPH_2$). Dacă sinteza de acizi graşi necesită numai

Scanned with OKEN Scanner

$NADPH_2$, atunci această sinteză este sub dependența exclusivă a catabolismului glucozei pe calea șuntului hexozomonofosfat.

b) Insulina are *o acțiune antilipolitică*, care rezultă în parte din acțiunea lipogenetică : cantitatea de glicerofosfat disponibilă crește și astfel viteza de sinteză a trigliceridelor depășește pe cea a lipolizei, ceea ce antrenează o scădere a acizilor grași liberi în sînge.

Insulina inhibă și direct lipoliza : ea inhibă lipoliza care hidrolizează în mod normal trigliceridele în glicerol și acizi grași. Din contră, în sînge insulina ar stimula lipoproteinlipaza și ar favoriza astfel scăderea lipemiei.

Lipaza este stimulată de andrenalină care acționează crescînd valoarea celulară a AMP ciclic al adipocitului ; adăugarea insulinei face să scadă rapid valoarea AMP ciclic și lipoliza este blocată. Această acțiune ar fi independentă de pătrunderea glucozei în celulă — Lubetzki (185).

Mahler și colaboratorii (190) au arătat că hormonul pancreatic inhibă acțiunea lipolitică a numeroși hormoni : adrenalină și noradrenalină, ACTH, cortizol și glucagon. Efectul inhibitor este obținut cu concentrații relativ slabe de insulină variind între 10 microunități/ml și 100 microunități/ml. Inhibiția insulinică a lipazei indusă „in vitro" prin hormonii adipochinetici este suprimată cînd este adăugat un ser antiinsulinic la mediu de incubație (317).

INSULINA ȘI METABOLISMUL PROTEINELOR

Este azi dovedită acțiunea pozitivă a insulinei asupra sintezei proteinelor, insulina avînd o acțiune anabolizantă netă (185), în diabetul zaharat decompensat există o marcată denutriție proteică — Oakley (223).

Acțiunea insulinei asupra biosintezei proteinelor a fost raportată prima dată de Manchester și Young și este independentă de prezența glucozei în mediul exterior.

Deficitul insulinic duce la scăderea sintezei proteinelor și creșterea catabolismului proteic. Deficitul metabolismului proteic, asociat cu tulburări de creștere la animalele tinere și cu o balanță azotată negativă, explică întîrzierea vindecării rănilor la diabetici. Excesul de degradare proteică dă un exces de aminoacizi plasmatici și de azot neproteic, perturbări aduse la normal de insulină.

a) *Insulina și sinteza proteinică în mușchi*

Insulina crește pătrunderea în diadragma unor aminoacizi (glicocolul, metionina, prolina, hidroxiprolina, serina, treonina), fără a influența transportul altora. Ea ar stimula trecerea tuturor aminoacizilor în mușchiul cardiac cu excepția tirozinei și a fenilalaninei. În toate aceste cazuri, această acțiune insulinică este independentă de transportul glucozei — Gajdos (118).

De asemenea insulina crește transportul aminoacizilor, încorporarea lor în proteine. Cînd animalul de la care se recoltează diafragmul este hrănit normal, utilizarea aminoacizilor nu necesită prezența glucozei în mediu. Aceasta este indispensabilă, cînd diafragmul a fost prelevat de la un șobolan ținut la post 48 de ore.

Scanned with OKEN Scanner

Etapele încorporării aminoacizilor în proteine sînt următoarele :

— transportul aminoacizilor prin membrana celulară ;

— formarea intracelulară de aminoacizi care, prin combinare cu NH_3 şi alfa cetoglutarat, dau acidul glutamic, care prin transaminare participă la sinteza acizilor aminaţi neesenţiali ;

— activarea prin ATP a aminoacizilor pentru a forma adenilaţi de acizi aminaţi ;

— transferul acizilor aminaţi pe un acid ribonucleic solubil ;

— legături peptidice între aminoacizi.

Insulina ar interveni la nivelul tuturor acestor etape.

Insulina activează încorporarea adeninei —C^{14} şi a glucozei —C^{14} în ARN ribozomic şi ARN mesager, dar nu în ARN cromozomic. După Wool, insulina ar coordona sinteza proteinică declanşînd transcrierea codului dezoxiribonucleic, fie printr-o combinare directă cu o moleculă represoare, fie provocînd sinteza unui compus capabil de a se combina cu represorul.

Stimularea sintezei de ARN de către insulină a fost de asemenea pusă în evidenţă în explantele de muşchi cardiac al embrionului de pui, în culturile de fibroblaşti sau celulele renale umane. În măduva osoasă, hormonul acţionează formarea de ARN şi ADN.

b) *Insulina şi sinteza proteinică în ficat*

La nivelul ficatului, insulina creşte încorporarea aminoacizilor în proteine. Acest efect necesită prezenţa glucozei în lichidul ambiant. Încorporarea aminoacizilor este diminuată la nivelul mitocondriilor şi microsomilor ficatului la şobolanul cu diabet aloxanic, fapt care s-ar datora unei sinteze defectuoase de ARN mesager. Această diminuare este corijată de insulină.

Catabolismul proteinelor hepatice creşte în cursul diabetului experimental al şobolanului, dar şi el este corectat de insulină.

c) *Insulina creşte transportul aminoacizilor şi încorporarea lor în proteine, la nivelul ţesutului adipos,* chiar în absenţa glucozei. Ţesutul adipos se comportă deci din acest punct de vedere ca muşchiul.

EFECTELE INSULINEI ASUPRA METABOLISMULUI HIDROELECTROLITIC

Insulina favorizează pătrunderea în celulă a potasiului şi a fosfaţilor. Ea ar antrena de asemenea o uşoară retenţie hidrosalină (185). S-a afirmat că ionii de Mg^{++} sînt foarte importanţi pentru acţiunea insulinei (223).

ANTAGONIŞTII INSULINEI

Acţiunea complexă a insulinei în procesele metabolice este în unele cazuri contracarată de o serie numeroasă de factori care pot fi reuniţi sub termenul de antagonişti ai insulinei.

Kipnis (142) consideră că antagonist al insulinei poate fi orice substanţă care interferează cu sinteza sau eliberarea pancreatică de insulină, creşte ritmul de degradare a insulinei, modifică sau se combină cu insulina circulantă, inhibă activitatea ei biologică sau alterează răspunsul organului ţintă la acţiunea hormonului.

Scanned with OKEN Scanner

Tchobroutsky (298) afirmă că acţiunea antagonistă faţă de insulină se poate manifesta în modul următor :

— distruge insulina, aşa cum face insulinaza ;

— inhibă acţiunea tisulară a insulinei ; e vorba aici de mai mulţi „antagonişti" care poartă adesea numele celui care i-a descoperit. Aceştia inhibă efectele atribuite insulinei asupra ţesutului muscular sau adipos ;

— antrenînd o hiperglicemie : este cazul unor hormoni care nu pot fi consideraţi în sens strict ca antagonişti reali ai insulinei, dar a căror acţiune hiperglicemiantă contracarează acţiunea hipoglicemiantă a insulinei, deci antagonişti fiziologici ;

— blocînd activitatea insulinei, mecanism prin care acţionează anticorpii antiinsulinici (antagonism imunologic).

a) *Insulinaza*, descrisă de Mirsky, se găseşte normal în ficat, rinichi, pancreas, testicul şi placentă. Nu există în plasmă.

Degradarea insulinei de către insulinază s-ar datora ruperii punţilor disculfurice.

Capacitatea acestei enzime este extrem de importantă. Aproximativ 2% din insulina circulantă dispare din plasmă pe minut, timpul de înjumătăţire al hormonului fiind la om de 35—40 de minute. Pînă în prezent nu s-a putut atribui insulinazei vreun rol în patogenia diabetului la om.

Insulinaza nu este o enzimă specifică. Ea atacă şi alţi compuşi disulfurici (ocitocina, vasopresina, albumina plasmatică de bou).

La om, după injecţia de insulină în vena portă, 50% din hormon se fixează în ficat într-o singură trecere a sîngelui transhepatic. Din ficat s-a izolat şi o peptidă capabilă de a inhiba insulinaza. Acţiunea ficatului asupra insulinei este deci rezultatul combinat al fixării, degradării enzimatice şi inhibării acesteia.

b) *Substanţe antagoniste*

Studiul analitic al diferitelor substanţe susceptibile de a modifica activitatea insulinică a plasmei la nivelul ţesuturilor arată că asemenea substanţe antagoniste au acţiune la nivelul ţesutului muscular şi adipos. Acţiunea este mai netă la nivelul diafragmului decît la nivelul ţesutului adipos.

Vallance-Owen (309) a susţinut existenţa în unele cazuri a unei sinalbumine cu acţiune antiinsulinică. El a arătat că această substanţă ar putea fi identică cu lanţul fenilalanin al insulinei. S-a emis ipoteza că o asemenea substanţă cu activitate antiinsulinică ar fi moştenită, ea fiind în exces nu numai la diabetici — cu excepţia diabetului pancreatic — ci şi la rudele acestora.

Această sinalbumină este legată de serumalbumine şi formarea ei ar fi sub dependenţa hipofizei şi cortexului suprarenalei (118). Ensinck (106) sugerează că lanţul B poate fi antagonistul sinalbuminic.

Antoniades susţine că antagonistul se situează la nivelul legăturii insulinei cu o proteină bazică, legătură care diminuă efectul insulinei la nivelul muşchiului, dar nu la nivelul ţesutului adipos.

Problema inactivităţii cel puţin parţiale a insulinei circulante a fost explicată de Antoniades, prin existenţa a două forme de insulină circu-

Scanned with OKEN Scanner

lantă : „liberă“ şi „legată“. Numai forma „liberă“ ar fi deplin activă din punct de vedere biologic şi ar fi pusă în libertate la sănătos după încărcarea cu glucoză, dintr-un complex în care este legată de o proteină de transport. În diabet, acest „mecanism insulinoreglator periferic“ ar fi dereglat şi după încărcarea cu glucoză nu apare creşterea componentei „libere“.

Toate aceste afirmaţii vin să sublinieze că în diabetul zaharat există un defect insulinic relativ, chiar în cazul unei insulinemii normale sau uşor crescute.

Deficitul insulinic, scăderea insulinei eficiente, sînt caracterizate de :
— perturbarea dinamicii secreţiei de insulină,
— inhibiţia activităţii insulinice,
— deficienţa de producţie a insulinei.

c) *Antagoniştii hormonali.* Antagoniştii hormonali sînt reprezentaţi de hormonul somatotrop (STH), ACTH, catecolamine, glucocorticoizi, glucagon şi tiroxină.

O serie de experienţe pe animale sau numai pe ţesuturi au evidenţiat această acţiune.

Antagoniştii hormonali ai insulinei sînt activi numai dacă injecţia lor la animal se face cu mai multe ore înaintea insulinei.

S o m a t o t r o p u l îşi exercită acţiunea antiinsulină „in vivo“ prin creşterea lipolizei, urmată de mobilizarea acizilor graşi liberi, care inhibă folosirea celulară a glucozei, iar hiperglicemia consecutivă antrenează o secreţie crescută de insulină, capabilă în timp să epuizeze pancreasul şi să apară diabetul metahipofizar (208).

Hormonul de creştere este secretat în cursul postului, hipoglicemiei, după exerciţiu muscular şi la 4—5 ore după încărcarea cu glucoză.

Acţiunea diabetogenă a hipofizei anterioare a fost demonstrată prin obţinerea de diabet zaharat experimental la cîine prin injecţii de extras de lob anterior (Young), iar hipofizectomia creşte sensibilitatea la insulină şi există riscul morţii prin hipoglicemie (Houssay).

De fapt, cea mai importantă acţiune biologică a STH este stimularea anabolică, aceasta avînd maximum de eficacitate cînd STH şi insulina acţionează sinergic. Se pare că atunci STH antrenează indirect o creştere a secreţiei de insulină, în acelaşi timp exercitînd o acţiune periferică inhibitorie. La diabetic ar persista numai acţiunea inhibitorie.

Hormonul de creştere, ca şi hidrocortizonul, scade activitatea de fosforilare a muşchiului striat la animalele normale, dar aceasta nu înseamnă că ei au un efect direct asupra hexokinazei, fiind posibil ca ei să modifice activitatea altor enzime din calea Embden-Meyerhof.

A C T H-u l este mult mai activ asupra lipolizei decît STH, efectul său exercitîndu-se pentru concentraţii sub 0,03 micrograme la nivelul ţesutului adipos al şobolanului. Cînd suprarenalele sînt intacte, efectul ACTH este comparabil cu cel al glucosteroizilor, crescînd conţinutul în glicogen al ficatului.

E p i n e f r i n a este antagonistul hormonal cel mai net definit la nivelul muşchiului «in vitro» (Groen). Ea diminuă fixarea musculară a glu-

Scanned with OKEN Scanner

cozei la concentrații fiziologice, această acțiune asociindu-se efectului său glicogenolitic, creșterii concentrației de glucozo-6-fosfatază, care inhibă hexokinaza și creșterii producției de lactat.

La nivelul țesutului adipos, epinefrina favorizează calea glicolizei oxidative cu creșterea consumului de oxigen în raport cu eliminarea CO_2 și utilizarea glucozei extracelulare. Aceasta se asociază cu diminuarea utilizării de glucoză pentru sinteza trigliceridelor și creșterea „in vitro" și „in vivo" a lipolizei (Rosselin).

Atît epinefrina cît și norepinefrina stimulează rapid și important lipoliza. În 1—2 minute de la injectarea unuia din acești hormoni sau după provocarea unei reacții emoționale, există o creștere remarcabilă a acizilor grași liberi. Acțiunea norepinefrinei durează mai mult decît aceea a epinefrinei, probabil din cauza unui ritm de degradare mai încetinit.

Acțiunea la nivelul ficatului se manifestă prin glicogenoliză care este urmată de hiperglicemie, dar această hiperglicemie adrenalinică nu stimulează secreția de insulină, valoarea plasmatică a insulinei imunoreactive nu crește. Insulinemia chiar diminuă cînd adrenalina este administrată simultan cu glucoză, glucagon sau tolbutamid. Adrenalina inhibă deci punerea în circulație a insulinei pancreatice.

Epinefrina determină de asemenea glicogenoliză în mușchi, producînd o creștere a eliberării de acid lactic, care ajunge la ficat, este transformat în glucoză și eliberat în torentul sanguin. Cantitatea de glucoză eliberată depinde de cantitatea de glicogen și de competența enzimelor necesare glicogenolizei. Cortizonul inhibă glicogenoliza musculară dată de epinefrină.

Ciosek și colaboratorii (64) au cercetat excreția acidului vanilmandelic în urina de 24 de ore la diabetici și au constatat o creștere semnificativă a acestui metabolit al catecolaminelor mai ales la diabeticii decompensați.

Glucocorticoizii cortexului suprarenal se opun acțiunii insulinei prin creșterea importantă a neoglicogenezei hepatice plecînd de la proteine și lipide, ducînd astfel la o limitare a utilizării glucozei în țesuturi. Ei mobilizează în mod însemnat acizii grași liberi din țesutul adipos. În clinică este cunoscut că în sindromul Cushing există tulburări ale glicoreglării și că bolnavii cu insuficiență suprarenală sînt sensibili la insulină (298). Glucocorticoizii cresc activitatea glucozo-6-fosfatazei și eliberarea glucozei din ficat determinînd hiperglicemia.

La nivelul metabolismului proteic glucocorticoizii produc catabolism proteic, creșterea aminoacizilor plasmatici, creșterea captării hepatice de aminoacizi, creșterea gliconeogenezei, inhibă creșterea, produc o balanță azotată negativă, produc atrofie în multe țesuturi (piele, vase, mușchi, oase, ganglioni), cresc triptofanperoxidaza și transminaza hepatică. În plus, corticosteroizii au capacitatea de a crește cantitatea de epinefrină eliberată și eficacitatea ei, exercitînd astfel și un efect hiperglicemiant suplimentar indirect (319).

Glucagonul este hiperglicemiant prin acțiunea sa glicogenolitică la nivelul ficatului, unde scade semnificativ concentrația glicogenului. Acțiunea sa este folosită în tratamentul și explorarea unor hipoglicemii. Injecțiile repetate de glucagon cresc concentrația glicogenului hepatic,

Scanned with OKEN Scanner

aceasta datorită unei acţiuni gliconeogenetice mai puternică decît a glucocorticosteroizilor. Glucagonul are şi alte acţiuni decît cele asupra metabolismului glucidic. Secreţia de glucagon ar fi stimulată de hormonul de creştere.

H o r m o n i i t i r o i d i e n i. La hipertiroidian există uneori un diabet greu de controlat. Mecanismul prin care hormonii tiroidieni sînt antagonişti ai insulinei nu este încă perfect elucidat. Aceşti hormoni cresc producţia hepatică de glucoză dar şi consumul glucozei la periferie. Este posibil ca hormonii tiroidieni să joace un rol în mobilizarea acizilor graşi liberi pe seama grăsimilor de rezervă — Tchobroutsky (298).

În rezumat, în ceea ce priveşte rolul hormonilor antagonişti ai insulinei, se poate spune, cu toate necunoscutele, că insulina stimulează şi favorizează căile sintezei şi stocajului anabolic, în timp ce, cei mai mulţi hormoni antiinsulinici favorizează mai ales căile catabolice (298).

Rolul antagonist faţă de insulină al acizilor graşi liberi şi al corpilor cetonici a fost demonstrat de nenumărate ori în starea de acidoză diabetică ; Oakley (223) afirmă că şi pH-ul ar avea un rol. Acizii graşi liberi şi corpii cetonici cresc în situaţia de înfometare a diabeticilor şi sub influenţa hormonului de creştere (297).

d) *Anticorpii antiinsulină.* Insulina este antigenică pentru om şi pentru animal (298) ; injecţia insulinei poate da loc la formarea de anticorpi antiinsulină, care sînt globuline.

Complexele insulină-anticorpi antiinsulină sînt solubile pe hîrtie, migrează cu beta şi gama globulinele, pot fi precipitaţi printr-un ser antiglobulinic.

După cîteva luni de insulinoterapie, practic la toţi diabeticii există anticorpi antiinsulină.

Rosselin şi colaboratorii (260) nu au găsit anticorpi antiinsulină la normali sau la diabeticii care nu s-au tratat cu insulină. Din 66 de diabetici trataţi cu insulină mai mult de trei luni, 64 au prezentat anticorpi antiinsulinici. Chiar preparatele moderne de insulină din ce în ce mai bine purificate n-au reuşit să împiedice formarea de anticorpi — Fankhauser (109).

Anticorpii antiinsulină prezintă un dublu interes — Lubetzki şi Warnet (185) :

— creşterea lor joacă rol în unele cazuri de insulino-rezistenţă ;

— existenţa lor a permis lui Yalow şi Berson să pună la punct tehnica radioimunologică de dozare a insulinei (şi toţi hormonii polipeptidici).

Activitatea insulinică din serul sîngelui portal, măsurată prin metoda glucoză-diafragm, este suprimată total prin adăugarea de anticorpi antiinsulină.

Din 1938, diverşi autori arată că serul subiecţilor diabetici sau schizofrenici trataţi cu insulină, neutralizează sau diminuă efectul hipoglicemiant al insulinei exogene injectată la şoareci în acelaşi timp cu acest ser. Acest factor seric neutralizat are caracterele unui anticorp imun — Assan (9).

Începînd din 1942 Lowel dezvoltă tehnica de a evidenţia la om factorul seric neutralizant al efectului hipoglicemiant al insulinei exogene la

Scanned with OKEN Scanner

şoareci. Factorul seric neutralizează la şoareci efectul insulinei cristalizate bovine (aceeaşi cu aceea pe care o primise bolnavul), dar nu efectul hipoglicemiant al insulinei umane.

Lowel a fost primul care a obţinut experimental un factor seric imun antagonist prin injecţii de insulină heterologă.

Numeroase lucrări au contribuit la codificarea obţinerii de anticorpi antiinsulină serici circulanţi, la punerea în evidenţă a acestor anticorpi prin tehnici din ce în ce mai sensibile şi specifice, la precizarea proprietăţilor fizico-chimice, imunologice, biologice etc. (9).

Administrarea insulinei determină producerea a mai multor tipuri de anticorpi :

1. Anticorpi legaţi de celule — s-au găsit la diabeticii care au o alergie de tip retard, o fixare a insulinei de către leucocite, fără a se observa anticorpi circulanţi.

2. Anticorpi sensibilizînd pielea — au fost găsiţi la diabeticii care fac o reacţie alergică localizată, imediat după injecţie şi care au o cutireacţie pozitivă. Aceşti anticorpi aparţin grupului imunoglobulinelor IgE.

3. Anticorpii circulanţi şi neutralizanţi — apar de obicei după cîteva luni de insulinoterapie şi aparţin grupului imunoglobulinelor IgG ; au fost evidenţiaţi şi de Gligore şi colaboratorii (123). Ei fixează insulina injectată şi adesea nu-i neutralizează efectul decît pasager. După un timp, care este variabil de la un individ la altul, insulina se poate disocia din complexul antigen-anticorp şi să aibă astfel un efect tardiv. Într-o concentraţie crescută aceşti anticorpi pot determina o rezistenţă la insulină — Fankhauser (109).

Svarţ şi Sub (295) studiind anticorpii antiinsulinici prin metoda de precipitare în gel, reacţia de fixare a complementului şi imunoelectroforeză, au găsit anticorpi la 42,5% din cazuri. Ei consideră că în dezvoltarea proceselor imunologice la bolnavii de diabet ar exista două faze. Prima nespecifică, în cursul căreia se produce sensibilizarea organismului şi creează un fond alergic, a doua specifică, cînd se dezvoltă reacţia imunologică la insulină.

Ca metode de studiu a anticorpilor antiinsulinici s-au folosit tehnici biologice pe animalul întreg şi „in vitro", tehnici serologice (precipitarea specifică, aglutinarea condiţionată, deviaţia complementului) şi tehnica radioimunologică a lui Yalow şi Berson, care este cea mai sensibilă şi cea mai satisfăcătoare. Descrierea acestor tehnici depăşeşte cadrul lucrării de faţă.

Anticorpii puşi în evidenţă prin aceste tehnici sînt globulinele precipitate prin sulfat de amoniu 50%. Cel mai adesea, anticorpii se află în gamaglobuline. În general, la acelaşi bolnav se găsesc doi anticorpi care se diferenţiază prin abundenţă şi constanta de asociere : unul foarte avid şi puţin abundent, altul este puţin avid şi abundent. Natura chimică a anticorpului, aviditatea, cantitatea, variază de la un subiect la altul, iar la acelaşi subiect variază în timp, pe măsură ce imunizarea progresează.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate diferite de insulină, în ceea ce priveşte animalul folosit pentru extragere, prezintă diferenţe imunologice, ceea ce are ca revers practic faptul că diabeticii rezistenţi la insulina de bou s-au dovedit a fi sensibili la insulina de porc sau peşte.

Anticorpii antiinsulină heterologă sînt capabili prin reacţie încrucişată, de a se combina cu insulina umană endogenă. S-a pus problema dacă o insulinoterapie cu insulină animală nu este capabilă prin acest mecanism de a agrava diabetul la cei care prezintă încă o secreţie de insulină endogenă. În aceste reacţii încrucişate, energia de legătură este mult mai slabă decît pentru reacţiile directe şi complexele formate prin insulina umană endogenă, iar anticorpii antiinsulină animală sînt uşor disociaţi printr-un exces de insulină animală exogenă.

S-a pus de asemenea problema dacă anticorpii antiinsulină sînt susceptibili de a exercita un efect tisular. Renold (citat de Assan) a observat un aspect anormal al pancreasului animalului imunizat, parenchimul pancreatic fiind presărat de celule inflamatorii.

S-a emis ipoteza că anticorpii antiinsulină ar putea să exercite o acţiune asupra altor ţesuturi şi în particular să joace un rol în apariţia complicaţiilor degenerative întîlnite la diabetici.

Injecţia intravenoasă sau intraperitoneală la un animal intact a unui ser antiinsulină puternic şi convenabil ales, este capabilă să realizeze un diabet acut experimental, care ar fi cauzat prin neutralizarea insulinei circulante endogene.

Moloney şi colaboratorii au realizat un asemenea diabet la şoareci, administrînd un antiser cu titru foarte ridicat, pe cale intravenoasă şi în doze suficiente. În mai puţin de 12 ore s-a instalat un diabet acut, cu hiperglicemie şi o glicozurie considerabilă, apariţia corpilor cetonici în urină ; animalul devine anuric şi moare în 24—36 ore.

Administrarea unor doze mai puţin importante sau a unui ser cu titru mai scăzut sau administrarea pe cale subcutanată sau intraperitoneală dă numai o hiperglicemie şi glicozurie tranzitorie cu revenirea la normal după 2—3 zile.

Alţi autori au realizat un diabet acut experimental la şoarece prin injecţia intravenoasă a unei doze unice de 0,5 ml ser de cobai antiinsulină bovină, conţinînd 2 unităţi pe mililitru. Seruri de cobai antiinsulină bovină sau porcină, utiliazte în doze suficiente, au permis realizarea de diabet acut experimental la iepure, la pisică, cîine, berbec, porc şi bou.

Cunoaşterea nu numai a structurii primare a insulinei, dar chiar a structurii secundare şi terţiare va putea eventual permite obţinerea prin sinteză a unei insuline care să nu mai genereze anticorpi — Lubetzki (181).

*
* *

Existenţa antagoniştilor insulinei a ridicat şi unele probleme de etiologie a diabetului zaharat.

Scanned with OKEN Scanner

S-a spus că pe de o parte acești antagoniști pot fi cauza diabetului însuși sau că existența lor a fi datorată lipsei de insulină (Oakley 223).

Supraproducția antagoniștilor insulinei ar determina creșterea glicemiei, care la rîndul său poate altera ireversibil pancreasul și să apară astfel diabetul zaharat, un exemplu din cele mai concludente în acest sens fiind diabetul zaharat din acromegalie.

O altă ipoteză emisă a fost aceea că o deficiență primară de insulină va duce în mod automat la o producție mai mare de antagoniști. Se va mobiliza o cantitate crescută de acizi grași liberi, din care o parte va fi oxidată, dar o parte va mări cantitatea de aceto-acetat, care alături de AGL sînt substanțe care se opun insulinei.

Se pare că ambele puncte de vedere sînt corecte, cel puțin pentru cîteva forme de diabet.

Scanned with OKEN Scanner

FOLOSIREA INSULINEI ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

Preparatele de insulină

Prima injecţie cu insulină la un diabetic a fost făcută la 11 ianuarie 1922, iar după 1923, diabeticii beneficiază pe scară largă de terapia insulinică sistematică.

După introducerea insulinei numărul celor care decedează din cauza comei diabetice a scăzut de la 70% la sub 1% (20), fapt care demonstrează suficient de eleocvent eficienţa insulinei în diabetul zaharat. Cu toate că astăzi folosim şi alte medicamente antidiabetice, insulina rămîne încă cel mai sigur dintre acestea, fiind capabilă să asigure compensarea tulburării metabolice în aproape toate cazurile de diabet zaharat. Insulina poate echilibra şi acele cazuri care în prezent beneficiază de tratament antidiabetic oral, ceea ce invers nu este valabil (exemplu : diabetul zaharat de tip juvenil).

Aproximativ 15—20% din diabetici, nu se pot lipsi nici în prezent de ajutorul insulinei, pentru a putea să trăiască, să muncească, să ajungă la o medie de viaţă asemănătoare cu a nediabeticului. De mai multe ori, unii diabetici refuză cu obstinaţie acceptarea tratamentului cu insulină, argumentînd că un medic le-a spus că odată ce au început un asemenea tratament nu-l mai pot întrerupe, ceea ce desigur nu este adevărat în toate cazurile. Aşa după cum am mai arătat, mulţi diabetici adulţi care la depistarea diabetului au cetoză, după un tratament iniţial obligator cu insulină, pot beneficia în tratamentul cronic de preparate orale, iar alteori numai de regim alimentar.

În ceea ce priveşte indicaţiile insulinei în tratamentul diabetului zaharat, formularea lui Hadley (128) este scurtă şi atotcuprinzătoare :

„Insulina este indicată la toţi pacienţii la care un control adecvat al hiperglicemiei nu poate fi obţinut cu alte metode de tratament".

*
* *

De la iniţiala insulină obişnuită (Insuline ordinaire, Alt-Insulin) pînă azi, arsenalul preparatelor de insulină a crescut neîncetat.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă vom clasifica preparatele de insulină existente azi, luînd drept criteriu perioada de timp în care își exercită acțiunea, putem vorbi de :

a) insuline cu acțiune rapidă : insulina obișnuită, insulina actrapid.

b) insuline cu acțiune intermediară : Isophan zinc insulina, NPH insulina, globin zinc insulina, insulina Novo semilentă, diinsulinele.

c) insuline cu acțiune prelungită (retard) : protamin zinc insulina, insulinele cu zinc (Novo lente, Novo ultra lente), Insulina long (Hoechst).

În continuare, mă voi referi pe larg mai ales la preparatele de insulină folosite mai frecvent la noi în țară.

INSULINE CU ACȚIUNE RAPIDĂ

Insulina obișnuită (I.O.)

După cum am mai specificat și altădată, ne place să folosim termenul de insulină obișnuită, așa cum face și Milcu (205), termen care este o traducere mai fericită în cazul de față a lui „insuline ordinaire", decît traducerea : insulină ordinară, și aceasta pentru un motiv care are în vedere psihicul diabeticului. Insulina obișnuită este în multe cazuri, singurul preparat cu care se poate asigura un echilibru satisfăcător al metabolismului glucidic. Credem că diabeticul care nu are cunoștințele necesare pentru a înțelege această problemă, va accepta mai ușor faptul că este tratat cu insulină obișnuită decît cu insulină ordinară. Termenul „obișnuit" asigură garanția valorii produsului ca și a altor preparate insulinice (Novo lente, Long Insulin sau Isophan zinc insulina etc.).

Insulina obișnuită se prezintă la noi sub formă de soluție cristalină în flacoane de 5 ml, conținînd 200 u.i. pe flacon, deci 40 u.i. pe mililitru.

Există preparate de insulină obișnuită produse de diferite firme străine, prezentate în flacoane de 10 ml, conținînd 20, 40 sau 80 u.i. de insulină pe mililitru, de aceea este necesar ca *înainte de utilizarea unui preparat de insulină să se cunoască precis concentrația în unități pe mililitru și care este notată pe fiecare flacon.*

De obicei insulina obișnuită este extrasă din pancreasul de bovine. Există și preparate de insulină de porc, (firma Hoechst le denumește Insulin S — Schwein) și de insulină de pește (Japonia).

Dintr-un kilogram de pancreas de bovine se extrag 100 mg de insulină (2 210 u.i.). O unitate de insulină obișnuită corespunde la activitatea a 40,82 gamma-insulină etalon. Într-un mg insulină obișnuită există 22,1 u.i. (238). Punctul izoelectric al insulinei obișnuite este la un *p*H de 5,30—5,35. La acest *p*H insulina obișnuită (I.O.) precipită din soluție sub formă amorfă.

Insulina se măsoară în unități : o unitate este cantitatea de extract insular care, administrată la un iepure sănătos de circa 2 kg, după 24 de ore de foame, îi produce o scădere a glicemiei pînă la 45 mg% — Milcu (205), iar după Baciu (17) : unitatea fiziologică de insulină este cantitatea de extract care, administrată unui iepure de 2 kg, determină în urmă-

Scanned with OKEN Scanner

toarele 3 ore o scădere a glicemiei de la 1,5 g‰ (glicemia normală a iepurelui „à jeun") pînă la 0,45 g‰ (nivel convulsiv).

Insulina obişnuită se prezintă ca soluţie clară, orice modificare a culorii ne obligă să renunţăm la folosirea flaconului respectiv.

Insulina este un medicament cu termen de valabilitate, termen care figurează pe fiecare flacon şi care trebuie respectat.

Insulina obişnuită, ca toate preparatele de insulină, va fi păstrată la rece, evitînd îngheţul şi flaconul va fi încălzit în mînă înainte de a extrage insulina necesară. Injectarea unei soluţii prea reci poate provoca dureri la locul injecţiei.

Cu toate că se ştie că insulina este inactivată de alcool, nu totdeauna se iau precauţiile care se impun.

Datorită faptului că insulina este distrusă în mediu acid, nici unul din preparatele existente nu se poate administra per oral.

Speranţa de a obţine o insulină activă pe cale orală credem că nu va întîrzia prea mult să devină realitate. Aceasta ar reprezenta un progres imens, capabil să permită o insulinoterapie mult mai bine adaptată variaţiilor glicemice (181).

Insulina obişnuită este singurul preparat de insulină care se poate administra intravenos, aşa cum este necesar în tratamentul comei diabetice şi de asemenea cînd se execută testul de sensibilitate la insulină. În administrare intravenoasă insulina începe să acţioneze la 5 minute, atinge maximum la 30 de minute şi activitatea ei practic se epuizează după o oră de la injecţie.

În administrarea subcutanată, care este calea cea mai obişnuită de utilizare, insulina obişnuită începe să acţioneze după aproximativ 30 de minute, atinge maximum între 2—4 ore şi durează 6—8 ore.

Cantitatea de insulină obişnuită necesară pentru o zi va fi împărţită în mai multe injecţii, dacă doza este mai mare de 25—30 u.i. Dacă doza necesară este de 20 u.i., aceasta poate fi administrată într-o singură injecţie, subcutan, cu 30 de minute de obicei înaintea mesei de prînz, care desigur va conţine şi cea mai mare parte din raţia de glucide.

De cele mai multe ori, cînd este necesară o doză relativ mică de insulină, se foloseşte o insulină cu acţiune intermediară sau cu acţiune prelungită.

În ultima vreme, insulinei obişnuite i se acordă o atenţie particulară, întrucît o serie de lucrări recente (14) susţin că tratamentul cu o astfel de insulină este mai fiziologic decît cel cu preparate de insulină intermediară sau retard. Se afirmă că administrarea repetată a insulinei obişnuite — trei injecţii zilnic — mimează mai bine secreţia fiziologică a endopancreasului betacelular decît o singură injecţie cu insulină retard, care realizînd o insulinemie constantă în cursul unei zile, nu creează o situaţie care seamănă cu ritmul secretoriu al pancreasului normal. Dar problema necesită un studiu mai amănunţit — Lubetzki (181).

Cînd sînt necesare două injecţii pe zi, ele vor fi făcute dimineaţa şi la prînz, iar cînd sînt necesare trei injecţii de insulină obişnuită pe zi, este obligator ca acestea să fie făcute la intervale aproximativ egale de timp în cele 24 de ore, de exemplu la orele 6—7, 13—14 şi 20—21, făcînd o

Scanned with OKEN Scanner

repartiţie corectă a alimentelor în cadrul celor trei mese principale şi două gustări zilnice. Numai aşa va fi posibilă o compensare satisfăcătoare a diabetului de-a lungul tuturor celor 24 de ore.

De multe ori, în mod nejustificat, diabeticii care necesită trei injecţii de insulină pe zi, fac aceste injecţii la ora 6—7, 14—15 şi 17—18, aceasta inclusiv în spitale. Injecţia de seară fiind făcută mult prea devreme, dimineaţa vom găsi o glicemie foarte mare şi o glicozurie de noapte mare, ceea ce va determina în mod greşit, creşterea dozelor de insulină, fapt care va fi posibil să ducă la apariţia hipoglicemiei mai ales în cursul după amiezii.

Atunci cînd sînt necesare de exemplu 60 u.i. insulină pe zi, noi administrăm 25 u.i. înaintea micului dejun (ora 6^{30}—7^{30}), 20 u.i. înaintea mesei de prînz şi 16 u.i. înaintea mesei de seară (20^{30}—21^{30}).

Explicaţia unor doze care sînt multipli de patru este dată de faptul că multe seringi de 1 ml sînt divizate în zece şi este necesar ca bolnavului pe lîngă indicaţia de a face dimineaţa 24 u.i. i se va explica în plus, că această doză la seringa lui de 1 ml, corespunde cu şase liniuţe (atunci cînd seringa nu este specială pentru injecţiile cu insulină).

Cantitatea de insulină mai mică pe care noi o indicăm seara, are drept raţiune evitarea hipoglicemiei nocturne.

Justificarea modului cum repartizăm noi insulina zilnică, rezultă dintr-o serie de cercetări, care au arătat că glicemia de dimineaţă este mai mare mai ales după micul dejun şi printre altele s-a argumentat că aceasta s-ar datora postului nocturn lung, cînd se utilizează o cantitate crescută de acizi graşi liberi pentru a acoperi nevoile energetice şi este cunoscut că aceştia inhibă utilizarea glucozei — Berger (31). În plus, studiindu-se variaţiile zilnice ale concentraţiei cortizolului, s-a constatat că dimineaţa există cea mai crescută valoare a acestuia, ceea ce antrenează o creştere a neoglicogenezei şi o rezistenţă periferică la insulină — Collard şi colaboratorii (68).

Atunci cînd bolnavul prezintă cetoză, care nu a dispărut după trei injecţii de insulină corect administrate, întroducerea unei a patra injecţii la ora 1 noaptea (de exemplu 12—14 u.i.), urmată bineînţeles de ingestia unei cantităţi de glucide (aproximativ 30 g) determină dispariţia rapidă a stării de cetoză, bineînţeles dacă aceasta nu are şi o altă etiologie care nu a fost încă îndepărtată.

TRATAMENTUL CU INSULINĂ ÎN COMA DIABETICĂ

Întrucît coma diabetică reprezintă prima indicaţie a insulinei obişnuite, fără această insulină decesul fiind imposibil de evitat, am considerat că aici este locul cel mai potrivit pentru a sublinia cîteva aspecte ale tratamentului cu insulină al acestei „drame metabolice".

Problema administrării corecte a insulinei obişnuite în coma diabetică este de importanţă capitală. Insulinoterapia, factor principal al corecţiei acidozei metabolice, reechilibrarea hidroelectrolitică şi tratarea cauzei infecţioase eventuale care a declanşat coma diabetică, reprezintă trepiedul oricărei terapii judicioase a comei hiperglicemice.

Scanned with OKEN Scanner

Doza de insulină obișnuită care urmează să fie administrată atît inițial cît și în orele următoare este încă subiect de discuție în literatura medicală și lipsesc deocamdată criterii precise, care să fixeze matematic necesarul de insulină (216). De altfel, doza de insulină necesară diferă de la un bolnav la altul, în raport cu gravitatea tulburării metabolice dar și cu gradul de insulinorezistență creat de starea de acidoză, de eventuala infecție care a favorizat apariția comei, de anticorpii antiinsulinici.

Prezența și cantitatea anticorpilor antiinsulinici ar explica necesitatea unor doze inițiale de insulină mai mari în coma hiperglicemică apărută la un diabetic cunoscut care se trata cu insulină, față de coma hiperglicemică inaugurală, respectiv coma diabetică instalată la un bolnav despre care nu s-a știut că are diabet zaharat.

În lipsa altor criterii mai precise, valorile glicemiei și ale cetonemiei pot da indicații foarte utile pentru doza inițială și pentru doza din primele trei ore — Assan și colaboratorii (10), Bradley (51).

Glicemia se va determina printr-una din metodele cunoscute, iar cetonemia poate fi apreciată în plasmă, printre altele și cu ajutorul microcomprimatelor Cetotest (realizate de noi împreună cu farmacistul V. Popoviciu). Pentru evidențierea cetonemiei, pe un comprimat de Cetotest se pune o picătură de plasmă și rezultatul se citește peste 15 secunde. Dacă sînt prezenți corpii cetonici se va dilua plasma succesiv 1/2, 1/4, 1/8, pînă cînd comprimatul nu își va mai modifica culoarea inițială.

Intensitatea cetonemiei va fi notată astfel :

$^{+}$ cînd corpii cetonici sînt prezenți în plasma nediluată ;
$^{++}$ cînd corpii cetonici sînt prezenți în plasma diluată 1/2 ;
$^{+++}$ cînd corpii cetonici sînt prezenți în plasma diluată 1/4 ;
$^{++++}$ cînd corpii cetonici sînt prezenți în plasma diluată 1/8.

Luînd acest criteriu și valorile glicemiei pentru doza inițială de insulină obișnuită și doza din primele trei ore, ne vom putea folosi de tabelele de mai jos, bineînțeles ca doze orientative.

TABEL NR. 11

Dozele de insulină indicate pentru primele trei ore în coma diabetică a adultului — după Assan și colaboratorii — completat.

Autori	Criterii	Doza la internare	Doza totală în primele 3 ore
Joslin-Marble 1959	glicemia $\leqslant$ 6 g/l glicemia între 6—10 g/l glicemia $\geqslant$ 10 g/l	80—100 u.i. 160—200 u.i. 320—400 u.i. 1/2 i.m. + 1/2 i.v.	400—800 u.i.

Scanned with OKEN Scanner

TABEL NR. 11 (continuare)

Autori	Criterii	Doza la internare	Doza totală în primele 3 ore
Duncan-Gill 1953	Corpi cetonici pozitivi : plasmă 1/1 1/2 1/4 1/8	100 U.I. 200 U.I. 300 U.I. 400 U.I. 1/2 i.m. + 1/2 i.v.	400—800 u.i.
Danowski	Glicozuria sau corpii cetonici în plasmă	100 u.i.s.c. + 100 u.i.i.v. apoi 100 u.i. la fiecare oră	400—800 u.i.
Daughaday 1967	Glicozuria sau corpii cetonici în plasmă	200 u.i.s.c. + 100 u.i.i.v. tot la 2 ore	350—375 u.i.

TABEL NR. 12

Dozele de insulină inițiale și după o oră în tratamentul cetoacidozei diabetice (Bradley).

Diagnostic sigur	Imediat	La o oră glicemia cunoscută (glicemia mg%)			
		sub 300	peste 300	peste 600	peste 1 000
adulți sau adolescenți bine dezvoltați	20—50 i.v. + 20—50 s.c.	0 0	20—50 i.v. + 20—50 s.c.	100—150 i.v. + 100—150 s.c.	150—200 i.v. + 150+200 s.c.
adulți sau adolescenți bine dezvoltați, care nu au luat insulină de multe ore sau sînt inconștienți	50—100 i.v. + 50—100 s.c.	0 0	50—100 i.v. + 50—100 s.c.	150—200 i.v. + 150—200 s.c.	200—300 i.v. + 200—300 s.c.
copii de 10 ani sau peste	10—20 i.v. + 10—20 s.c.	0 0	10—20 i.v. + 10—20 s.c.	50—70 i.v. + 50—70 s.c.	80—100 i.v. + 80—100 s.c.
copii sub 10 ani	5—10 i.v. + 5—10 s.c.	0 0	5 - 10 i.v. + 5—10 s.c.	30—40 i.v. + 30—40 s.c.	40—50 i.v. + 40—50 s.c.

Scanned with OKEN Scanner

Bradley (51), luînd drept criteriu numai valorile glicemiei, insistă asupra unor doze diferenţiate în raport cu vîrsta şi starea clinică a bolnavilor, aşa cum se poate vedea în tabelul Nr. 12.

Tot Bradley (51), referindu-se la intensitatea corpilor cetonici în plasmă şi la vîrsta bolnavului în comă diabetică, recomandă ca doze iniţiale de insulină cele din tabelul Nr. 13.

TABEL NR. 13.

Dozele de insulină obişnuită necesare în coma diabetică în raport cu cetonemia şi vîrsta bolnavului

Acidocetoză diabetică	Dozele iniţiale de insulină obişnuită în u.i			
Dacă plasma sau serul conţin corpi cetonici	Adult sau adolescent bine dezvoltat	Copil sau adolescent insuf. dezvolt.	Copil de 10 ani sau mai puţin	Copii mici
nediluat	100	50	25	10
diluţie 1/2	200	100	50	20
diluţie 1/4	300	150	75	30
diluţie 1/8	400	200	100	40

Datele din tabelul Nr. 12 le considerăm ca fiind poate cele mai corespunzătoare pentru doza iniţială de insulină, cu menţiunea că jumătate din doză se va administra intravenos, iar jumătate subcutan dacă tensiunea arterială sistolică este mai mare de 90 mmHg, altfel întreaga cantitate de insulină se va administra intravenos.

Din cele de mai sus şi din experienţa noastră, considerăm că insulinoterapia iniţială şi din primele trei ore, trebuie să fie suficientă şi criteriile clinice (vîrsta bolnavului, starea de conştienţă, comă inaugurală sau nu) alături de valorile glicemiei şi intensitatea cetonemiei plasmatice pot reprezenta criterii suficient de obiective care ne permit obţinerea unor rezultate satisfăcătoare.

Pentru stabilirea dozei de insulină necesară după o oră, ne vom folosi de asemenea de indicaţiile din tabelul Nr. 12.

În ceea ce ne priveşte nu administrăm insulină intramuscular, aşa cum fac unii diabetologi.

După primele trei ore, doza de insulină va fi adaptată la evoluţia fiecărui caz în parte, avînd grijă să nu administrăm o doză insuficientă şi nici una mai mare, decît aceea care este necesară. Ar fi păcat ca o asemenea cucerire terapeutică, cum este insulina, să nu-şi poată aduce aportul în tratamentul comei diabetice din cauza folosirii ei neraţionale.

Nu toţi autorii sînt de acord cu dozele prezentate mai sus, unii le consideră prea mari şi invocă riscul hipoglicemiei. Astfel Dorner şi colaboratorii (98) recomandă ca prima doză să fie 40—60 u.i. intravenos şi apoi să se administreze doze fracţionate, considerînd că 200—300 u.i. în primele 24 de ore sînt suficiente pentru a asigura reversibilitatea episodului comatos. Această doză este posibil ca uneori să fie suficientă, dar alteori este mult prea mică faţă de necesar. Şi aceşti autori conchid cu un adevăr

Scanned with OKEN Scanner

de netăgăduit în ceea ce priveşte doza de insulină în coma diabetică „de fapt, dozele de insulină variază cu fiecare caz în parte" şi le stabileşte medicul, care rămîne lîngă bolnav tot timpul cît durează tratamentul stării de comă diabetică.

Nu este aici locul să prezentăm tratamentul complex al comei diabetice, dar fără o reechilibrare hidroelectrolitică satisfăcătoare şi corect condusă, fără a trata eventuala cauză care a favorizat apariţia comei diabetice, insulina singură nu va fi capabilă să asigure rezolvarea comei diabetice.

Mai totdeauna, coma diabetică se instalează la domiciliul bolnavului şi primul care vede diabeticul în comă este medicul de medicină generală. Acesta are obligaţia ca, după ce s-a asigurat că are în faţă o comă diabetică, să administreze doza iniţială de insulină (1/2 intravenos, 1/2 subcutan), redată în primul rînd al tabelului Nr. 12 şi să asigure transportul de urgenţă al bolnavului la spital, de preferinţă, atunci cînd este posibil, într-un serviciu specializat. Totdeauna pe biletul de trimitere va fi specificată doza de insulină administrată. Dacă transportul întîrzie, se vor administra după o oră încă 40—50 u.i. insulină şi se va începe o perfuzie cu soluţie hipotonă, iar în lipsa acesteia, cu clorură de sodiu izotonă. În lipsa posibilităţii de perfuzie, se vor injecta subcutanat cîte 500 ml clorură de sodiu izotonă la nivelul fiecărei coapse, în condiţii perfecte de asepsie.

Coma hiperglicemică hiperosmolară fără acido-cetoză necesită de obicei doze mai mari de insulină obişnuită decît coma hiperglicemică cu acidocetoză — Bour (45), Tutin, Guy-Grand (305).

În unele lucrări sînt trecute la contraindicaţiile insulinei, printre altele coronarita, angina pectorală, hipopotasemia, arterita stenozantă, miocardita, boala ulceroasă, retinopatia diabetică etc. Ar fi posibil ca aceste „contraindicaţii" să inducă în eroare pe un medic mai tînăr, care ar renunţa la aportul insulinei atunci cînd aceasta este absolut necesară, ca în coma diabetică, cetoza diabetică sau diabetul de tip juvenil, deci care nu răspunde decît la insulinoterapie. Afecţiunile citate mai sus pot fi eventual considerate contraindicaţii relative, ceea ce ar însemna ca insulina să fie evitată, dacă aceasta este posibil, pentru eventualele efecte secundare, din care unele sînt încă subiect de controversă. Insuficienţa corticosuprarenală impune o atenţie specială, atunci cînd insulina este obligatorie.

Insulina Novo Actrapid

Este o insulină de porc recristalizată de 5—7 ori, cu reacţie neutră, acţionează la jumătate de oră de la injectare, atinge maximum în 2 ore, îşi epuizează activitatea după 5—6 ore.

Este utilă bolnavilor de diabet zaharat care prezintă alergie sau rezistenţă faţă de insulina bovină.

Este prezentată în flacoane de 10 ml, ca soluţie, conţinînd 400 u.i. pe flacon (40 u.i./ml).

INSULINE CU ACŢIUNE INTERMEDIARĂ

Isophan Zinc Insulina este o NPH insulină (Neutral Protamin Hagedorn).

Sinonime: NPH 50 Insulina, Depot Insulin (Hoechst), HG Insulin (Hoechst).

Scanned with OKEN Scanner

Prezentare: Este prezentată în flacoane de 5 ml, conţinînd 200 u.i. (40 u.i. pe ml), fiind o suspensie sterilă, clară, de cristale aciculare, într-un mediu apos tamponat de insulină cristalizată care conţine zinc şi sulfat de protamină. Adăugarea protaminei la insulină dă produse insolubile mai greu absorbabile, iar sarea de zinc modifică solubilitatea şi absorbţia produsului.

Acţiune: Isophan zinc insulina începe să-şi exercite efectul hipoglicemiant la o oră de la injectare, are o acţiune maximă între 4—8 ore, durata de acţiune menţinîndu-se 12—18 ore.

Indicaţii: Isophan zinc insulina este indicată în toate formele de diabet zaharat care necesită insulinoterapie şi în care un asemenea preparat nu este contraindicat.

Contraindicaţii: Isophan zinc insulina nu va fi folosită niciodată în tratamentul comei hiperglicemice, în diabetul zaharat cu acidocetoză. Nu este indicată în diabetul zaharat complicat cu diferite infecţii, în cazurile de diabet zaharat care necesită intervenţii chirurgicale care nu permit alimentaţia orală în primele zile postoperator. În unele cazuri de diabet zaharat instabil, Isophan zinc insulina nu permite asigurarea echilibrului metabolic, asemenea bolnavi fiind mai uşor echilibraţi cu insulină obişnuită.

Mod de administrare: Isophan zinc insulina se administrează numai pe cale subcutanată.

Fiind vorba de o suspensie, înainte de a se extrage cantitatea de insulină care urmează să fie injectată, flaconul se agită bine aproximativ un minut pentru a se asigura o omogenizare a conţinutului. După agitarea flaconului el nu trebuie să prezinte aglomerări. Injecţia se face imediat după ce insulina necesară a fost extrasă din flacon.

Doza de Isophan zinc insulină necesară pentru echilibrarea diabetului zaharat diferă de la un bolnav la altul şi singur medicul curant este capabil să o stabilească prin urmărirea atentă clinică şi biologică a diabeticului respectiv.

În forme de diabet zaharat de gravitate medie, este posibil ca o singură injecţie cu aproximativ 20—40 u.i. de Isophan zinc insulină să fie suficientă pentru echilibrarea diabetului zaharat. În acest caz, întreaga doză se va administra de obicei dimineaţa, cu aproximativ o oră înaintea micului dejun. Cantitatea de glucide va fi în general repartizată în felul următor: 30% dimineaţa la ora 7, 10% la ora 11, 40% la ora 14—15; 20% la ora 20—21.

Glicemia determinată de mai multe ori pe zi, de exemplu la ora 7, 11, 17 şi 23 (sîngele va fi recoltat pe florură de sodiu şi bine agitat, pentru a evita coagularea şi glicoliza) şi glicozuria fracţionată, între orele 7—19 şi 19—7, permit aprecieri dinamice asupra echilibrului metabolic al cazului respectiv. Uneori poate fi necesară o a doua injecţie, care să se facă seara, aceasta constînd dintr-o doză mai mică faţă de injecţia de dimineaţă, pentru a se evita hipoglicemia de noapte, mult mai greu de sesizat şi controlat. Doza de Isophan zinc insulină administrată odată nu va depăşi în general 40—50 u.i.

Scanned with OKEN Scanner

În unele forme de diabet zaharat marcat insulinodependente, poate fi necesară asocierea Isophan zinc insulinei cu insulina obișnuită, aceasta din urmă fiind capabilă prin acțiunea ei mai rapidă, să asigure echilibrarea diabetului în primele ore ale dimineții. În general, doza de insulină obișnuită va fi de 1/3 din aceea a Isophan zinc insulinei. Amestecul va fi făcut extemporaneu în aceeași seringă.

Alteori, echilibrul metabolic cel mai satisfăcător poate fi obținut folosind isophan zinc insulină dimineața și insulină obișnuită seara.

Cînd se intenționează a se înlocui insulina obișnuită cu Isophan zinc insulină, trebuie ținut seama că în general este necesară o cantitate de 2/3 de isophan zinc insulină față de cantitatea de insulină obișnuită, dar alteori poate fi necesară 3/4 sau numai 1/2, totul se va stabili prin tatonare.

Este necesar ca atît tratamentul inițial cu Isophan zinc insulină, cît și trecerea de la insulină obișnuită la Isophan zinc insulină să se facă în spital. Altfel există riscul cetozei diabetice sau al hipoglicemiei.

Efectele secundare sînt aceleași ca la toate preparatele de insulină.

Diinsulinele 50 și 75 (Hallas-Möller 1949). Se prezintă ca soluții de insulină cu un pH de 2,8. Acțiunea unui izocianat blochează aminoacizii din molecula insulinei și permite formarea unei izoinsuline care, amestecată în proporție de 50% sau 75% cu insulina obișnuită, a permis fabricarea a două diinsuline 50 și 75. Se administrează subcutanat; dacă este nevoie se pot face două injecții zilnice.

Acțiunea lor începe la 30 de minute, este maximă între 2—6 ore, iar durata de acțiune este de 12—14 ore.

Insulina semilentă (Novo). Face parte din categoria insulinelor cu zinc. Este prezentată în flacoane de 10 ml cu 400 u.i. (40 u.i./ml) sau 800 u.i. (80 u.i./ml).

Această insulină intră în proporție de 30% în amestecul ce reprezintă insulina Novo lente, care se întrebuințează în prezent la noi.

Insulina semilentă este o suspensie neutră de insulină de porc, pregătită sub formă amorfă la un pH de 7,5, conținînd un ușor exces de Zn.

Începe să acționeze după o oră, atinge maximum între 5—10 ore, durata de acțiune 12—16 ore.

Insulina Rapitard (Novo). Este un preparat compus din 75% suspensie de cristale de insulină bovină într-o soluție neutră de insulină (actrapid) care reprezintă 25%.

Acțiunea insulinei rapitard începe la 30 de minute de la administrare, este maximă între 4—12 ore și are o durată de 18—20 ore.

Este prezentată în flacoane de 10 ml care conțin 400 u.i.

INSULINE CU ACȚIUNE PRELUNGITĂ (RETARD)

Protamin zinc insulina. Este prima insulină cu acțiune prelungită folosită și se datorește lui Scott (1937). Este un amestec de insulină, protamină și zinc, fiind o suspensie stabilizată, cantitatea de zinc, fiind 2 mg pentru 1 000 u.i. insulină. Are un pH de 7,1—7,4.

Acțiunea începe după 3—4 ore de la injecție, prezintă maximum de acțiune la 8—14 ore și își epuizează efectul după 24 de ore.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunea sa lentă se datoreşte insolubilităţii relative datorată adaosului de protamină, fiind necesară acţiunea enzimelor proteolitice pentru eliberarea insulinei — Milcu (205), Duncan (101).

Ea se administrează o singură dată pe zi, de obicei înaintea mesei de dimineaţă. Dat fiind modul său de acţiune, se pot produce hiperglicemii şi glicozurii mari în prima parte care urmează administrării ei şi hipoglicemii nocturne, fapt care l-a determinat pe Duncan (101) să recomande a nu fi utilizată ca preparat unic ci în amestec cu insulina obişnuită.

Insulina Novo lente (Insulina zinc mixtă). Este un amestec de insulină semilentă (de porc) 30% şi insulină ultralentă (bovină) 70%, fiind o suspensie de culoare opalescentă. Conţine 2 mg zinc la 1 000 u.i. insulină. Are un pH identic celui sanguin — Duncan (101).

Insulina Novo lente face parte din insulinele cu zinc, care neconţinînd o proteină străină provoacă foarte rar sau deloc fenomene alergice.

Acţiunea insulinei Novo lente începe după o oră de la administrare, are acţiune maximă între 7—14 ore şi durată de acţiune 24 de ore.

În ceea ce priveşte tehnica injecţiei, se vor lua aceleaşi măsuri ca pentru alte insuline prezentate ca suspensii (agitaţia flaconului timp de un minut, injectarea imediată după aspirarea în seringă).

Se prezintă sub formă de flacoane de 10 ml, conţinînd 400 u.i. (40 u.i./ml) sau 800 ml (80 u.i./ml).

Insulina ultra lentă (Novo). Este o suspensie neutră de cristale de insulină de origine bovină. Are culoare opalescentă. Cantitatea de zinc adăugată este de 0,5 mg la 1 000 u.i. de insulină.

Începe să acţioneze la 2 ore după administrare, maximum de acţiune este între 8—14 ore şi durata de acţiune se întinde pînă la 36 de ore.

Long Insulin (Hoechst). Este o suspensie apoasă de insulină cristalină, cu acţiune prelungită, fiind un extras exclusiv din pancreas de porc.

Doza de Long Insulin va fi stabilită în mod asemănător cu alte preparate cu acţiune retard. Se va administra numai subcutanat, într-o singură injecţie pe zi.

Fiind o suspensie, se va agita bine flaconul înainte de extragere şi se va injecta imediat.

Orice modificare a culorii obligă la renunţarea la flaconul respectiv.

Se prezintă în flacoane de 10 ml, conţinînd 400 u.i. pe flacon (1 ml== ==40 u.i.).

*
* *

Există multe alte preparate de insulină produse de diferite fabrici de medicamente şi lista lor ar fi foarte lungă. Fiecare se încadrează într-una din cele trei categorii de insulină : rapidă, intermediară, prelungită (retard) ; medicul trebuie să ştie cu certitudine felul de insulină folosită pentru a evita greşeli uneori grave.

Scanned with OKEN Scanner

Este necesar în unele cazuri ca insulinele cu acţiune prelungită sau intermediară să fie asociate cu insulină obişnuită, ceea ce este posibil în aceeaşi seringă în cazul Isophan zinc insulinei sau Insulinei protamin zinc. În cazul insulinelor cu zinc se vor întrebuinţa două seringi, iar după ce s-a injectat insulina retard acul va fi retras aproximativ un centimetru şi apoi se va injecta insulina obişnuită.

Asocierea insulinei cu acţiune prelungită cu insulina obişnuită este utilă atunci cînd dozîndu-se glicozuria fracţionat în 24 de ore, se constată că în prima parte a zilei (între 7—14) se elimină o cantitate crescută de glucoză, respectiv în perioada cînd acţiunea insulinei retard este încă redusă. Asocierea unei doze relativ mici de insulină obişnuită de 12—16 u.i., datorită acţiunii sale rapide, va asigura o echilibrare corespunzătoare a diabetului în cazul respectiv.

În tabelul Nr. 14, sînt trecute începutul acţiunii, maximum de acţiune, durata acţiunii şi orarul obişnuit al reacţiilor hipoglicemice, pentru diferitele feluri de insulină.

TABEL NR. 14.

Timpul de acţiune al principalelor preparate de insulină injectate subcutanat

Preparatul de insulină	Începutul acţiunii/ore	Maximum de acţiune/ore	Durata de acţiune/ore	Orarul reacţiilor hipoglicemice
Acţiune rapidă :				
— Obişnuită	1/2	2—4	6—8	3—4 ore de la injecţie
— Actrapid	1/1	2—3	5 6	
Acţiunea intermediară :				
— Isophan zinc insulina	1—2	4—8	12—18	după amiază
— Rapitard (Novo)	1/2	4—12	18 - 20	după amiază
— Semilente (Novo)	1	5—10	12—16	după amiază
— Diinsulina 50	1/2—1	2—4	6	înaintea dejunului
— Diinsulina 75	1/2—1	6—8	12	la sfîrşitul după amiezii
Acţiune prelungită :				
— Protamin zinc insulina	3—4	8 - 14	20—24	la sfîrşitul după amiezii, în timpul nopţii, înaintea micului dejun
— Novo Lente	1—2	7—14	24—28	înaintea micului dejun
— Long Insuline (Hoechst)	2—3	7—12	20—24	înaintea micului dejun
— Ultra lentă (Novo)	3—5	10—18	30—36	în timpul nopţii înaintea micului dejun

Scanned with OKEN Scanner

Cîteva precizări și repetări valabile pentru toate preparatele de insulină sînt necesare a fi subliniate, Chimènes (66).

1. Insulinele trebuie păstrate la rece.

Din calculele lui Pingel și Volund (247) rezultă că toate preparatele de insulină pierd 10% din activitatea lor biologică în curs de 65 de ani la 5 °C, în 10 ani la 15 °C, în 20 luni la 25 °C, în 3 luni la 35 °C și în 10 zile la 45 °C.

2. Diverse insuline sînt la pH diferit și acest pH joacă un rol considerabil în stabilitatea lor. În consecință :

a) seringile utilizate trebuie uscate și deci sterilizate la Poupinel sau în alt aparat cu principiu asemănător, fie păstrate în eter sau alcool înainte de întrebuințare (dar neapărat uscate înainte de injecție). Apa alcalină, într-o seringă sterilizată prin aburi, alterează insulina.

b) insulinele cu pH diferit nu trebuie să fie amestecate între ele în același flacon. Poate fi acceptat doar amestecul extemporaneu în seringă. Pentru a evita introducerea chiar a unei mici cantități de insulină de un fel, într-un flacon cu insulină de alt fel, înainte de a preleva insulina se va introduce în flaconul respectiv o cantitate de aer egală cu cantitatea de insulină care urmează să fie extrasă.

c) insulinele cu zinc (insulina semilentă, lentă și ultralentă) nu pot fi amestecate decît între ele și nu cu alte preparate de insulină.

d) mulți autori recomandă să nu se introducă insulină obișnuită în flacoanele de perfuzie ; serurile utilizate sînt fie foarte puțin acide, fie alcaline, de aceea insulina precipită și riscă să adere la peretele flaconului rămînînd aici sau este antrenată brutal în circulație. Această metodă, de altfel larg utilizată de mulți reanimatori, este de două ori nejustificată :

— dacă bolnavul nu este diabetic, nu are nevoie de insulină exogenă, deoarece cu ajutorul insulinei proprii va metaboliza glucoza administrată ;

— dacă bolnavul este diabetic, se riscă accidente într-un sens sau într-altul.

Totuși insulina continuă să se adauge la perfuzii și efectul obținut este apreciat ca bun ; această problema mai necesită studii înainte de o concluzie certă.

3. Toate insulinele sub formă de suspensii (Isophan zinc insulina, Protamin zinc insulina , insulinele cu zinc, etc.) trebuie bine agitate înainte de a se trage insulina în seringă, pentru a se asigura o dispersie uniformă. Insulina aspirată în seringă trebuie injectată imediat pentru a nu rămîne cristale în seringă.

4. Tehnica injecțiilor cu insulină necesită respectarea tuturor regulilor care privesc injecțiile în general. Pentru faptul că bolnavul de diabet trebuie să-și facă singur injecțiile (cu excepția cazurilor care au tulburări de vedere), el trebuie instruit corect asupra modului cum să-și facă injecțiile, aceasta fiind sarcina cadrelor medii sanitate, dar medicii trebuie să se asigure că și acestea cunosc perfect tehnica injecțiilor cu insulină ; altfel pot apărea accidente hipoglicemice. Alteori, făcîndu-se doze mai mici decît cele necesare, s-a ajuns la decompensarea diabetului. De mai multe ori, unele cadre medii au considerat că o diviziune din seringa de 1 ml cores-

Scanned with OKEN Scanner

punde la 10 u.i. şi astfel la un bolnav căruia i se recomandase de trei ori pe zi cîte 20 u.i. insulină primea de trei ori numai cîte 8 u.i., ceea ce a dus la decompensarea diabetului şi apariţia cetozei. Este absolut necesar ca fiecare diabetic să aibă o seringă specială de 1 ml divizată cu 40 de linii, pentru a evita greşeli ca aceea de mai sus. Asemenea seringi sînt produse de industria noastră tehnică medicală.

De asemenea, gradaţiile de pe seringă trebuie să fie bine vizibile.

În lipsa unei seringi gradate în 40 de diviziuni pentru un mililitru, se va folosi seringa de 1 ml care prezintă 10 diviziuni. În asemenea cazuri se recomandă să se indice o cantitate de insulină care să fie multiplu de patru.

Acele care se folosesc se recomandă să fie numărul 14 sau 16, să aibă un bizou scurt, injecţia să se facă strict subcutan, nici intradermic, nici intramuscular. Pentru a se scoate insulina din seringă se va folosi un ac mai mare şi mai rezistent, ceea ce va asigura şi o mai bună păstrare a acelor pentru injecţii.

Urmele de alcool în seringă sau în ac vor provoca noduli locali şi durere după injecţie ; de aceea, înainte de întrebuinţare seringa şi acele vor fi spălate cu apă distilată sterilă sau fierte recent.

Se va evita ca alcoolul sau alt detergent să pătrundă în flaconul de insulină, modificînd aspectul soluţiei sau suspensiei şi scăzîndu-i activitatea.

Locul de injecţie al insulinei poate fi pe faţa anterioară a coapselor, pe fese, în regiunea abdominală inferioară, pe feţe anterolaterale ale braţelor. Injecţia se va face în aceeaşi regiune pentru o perioadă lungă de timp, iar diecare injecţie la cel puţin 2 cm distanţă de injecţia anterioară. Aceasta va asigura prevenirea lipodistrofiilor sau hipertrofiilor insulinice, fapt care, pe lîngă aspectul inestetic, modifică şi absorbţia insulinei.

Binder (38) a studiat absorbţia insulinei şi a făcut printre altele următoarele constatări :

— în cursul absorbţiei raportul dintre insulina marcată şi cea nemarcată rămîne practic neschimbat, ceea ce dovedeşte că ele se absorb în acelaşi mod ;

— cantitatea totală de radioactivitate a fost fixată pe insulină, ceea ce indică lipsa de descompunere a insulinei în cursul absorbţiei ;

— indiferent de regiunea în care este injectată subcutanat insulina, absorbţia ei se caracterizează printr-o viteză relativă de absorbţie, care creşte în cursul primelor ore de la injecţie. Viteza relativă de absorbţie după injecţia intramusculară prezintă şi ea această creştere iniţială ;

— insulina injectată subcutan trece direct în sînge de la locul injecţiei şi nu pe calea limfaticelor ;

— viteza de absorbţie a insulinei este cu atît mai mare, în cursul primei ore, cu cît volumul administrat este mai mic şi concentraţia mai mică ;

— din insulinele dizolvate (la care nu se adaugă agenţi cu scopul de a prelungi absorbţia sau acţiunea insulinei), soluţia neutră se absoarbe mai rapid decît soluţia acidă. Comparînd absorbţia insulinei după locul de injectare subcutanat — femural, fesier, brahial, abdominal şi scapular, — s-a constatat o absorbţie mai rapidă din regiunea scapulară şi abdominală, unde

Scanned with OKEN Scanner

perfuzia sanguină este mai bună, dar comparînd viteza de absorbţie la nivelul a patru grupe musculare — fesier mijlociu, tibial anterior, femural şi deltoid nu s-au constatat diferenţe ;

— insulinele cu acţiune intermediară sau prelungită prezintă viteze de absorbţie diferite. De exemplu, la insulina Novo lentă se constată o viteză relativă de absorbţie care creşte lent datorită componenţei amorfe, iar apoi capătă o valoare aparent constantă. Insulina lentă s-a absorbit mai rapid cînd s-a administrat subcutan abdominal faţă de regiunea coapsei.

Importanţa clinică a acestor rezultate constă în faptul că indicaţia de a schimba mereu locul de administrare a insulinei poate determina variaţii nedorite ale cantităţii de insulină absorbită zilnic şi se recomandă ca injecţiile să fie făcute în aceeaşi regiune, la 2—3 cm distanţă, o perioadă lungă de timp. Atunci cînd se schimbă regiunea, pacientul trebuie să fie mai frecvent controlat, pînă la restabilirea dozei utile.

Locul de injecţie va fi dezinfectat cu alcool sanitar şi se va aştepta ca acesta să se evapore înainte de a face injecţia cu insulină.

Orarul injecţiilor va fi precizat de medic atît în ceea ce priveşte orele la care se face injecţia, cît şi timpul care trebuie să preceadă masa respectivă.

Pentru insulina obişnuită injecţia se face cu 30 de minute înaintea mesei, iar pentru insulinele intermediare şi insulinele retard cu 45—60 de minute înainte de masă.

TRATAMENTUL CU INSULINĂ LA DIABETIC CU OCAZIA UNEI INTERVENŢII CHIRURGICALE

Un bolnav de diabet zaharat complet echilibrat, corect pregătit şi urmărit pre, intra şi postoperator poate fi supus oricărei intervenţii chirurgicale. Azi nu mai poate fi valabilă opinia că un asemenea bolnav nu poate beneficia de o intervenţie operatorie pe motiv că prezintă diabet zaharat. Nu este justificată nici atitudinea de a se recurge la o intervenţie paleativă, insuficientă pentru prognosticul *quod ad futurum* al bolnavului, invocîndu-se diabetul zaharat drept justificare. Într-adevăr diabetul zaharat prezintă un risc operator, dar acesta este nesemnificativ în condiţii de supraveghere corectă a echilibrului metabolic. Riscul operator este însă mult mai mare cînd nu este asigurat controlul permanent al bolnavului din partea chirurgului, anestezistului-reanimator şi al internistului care cunoaşte bine problema diabetului zaharat.

Asigurarea echilibrului metabolic înainte de operaţie este obligatorie, inclusiv pentru acele intervenţii chirurgicale, considerate mici.

Este de dorit ca glicemia „à jeun“ preoperator să fie sub 150 mg%, iar glicozuria din 24 ore să fie absentă sau sub 10 g, corpii cetonici în urină, absenţi. De multe ori un asemenea echilibru nu poate fi obţinut din motive diverse, dar aceasta nu înseamnă că operaţia, care reprezintă o indicaţie majoră pentru starea de sănătate a pacientului respectiv, să nu fie efec-

Scanned with OKEN Scanner

tuată. Controlul biologic intra și postoperator al diabetului și corecția necesară, vor asigura o bună evoluție postoperatorie.

Modul cum se face echilibrarea ține seama de felul operației care urmează a fi efectuată.

1. Atunci cînd este vorba de o intervenție chirurgicală care nu interzice alimentația orală, dacă bolnavul nu a necesitat tratament medicamentos antidiabetic anterior, acesta nu va fi introdus decît dacă controlul biologic postoperator îl va impune. În privința alegerii medicamentului antidiabetic, în această situație opiniem pentru doze mici de insulină obișnuită, care constituie metoda cea mai sigură pentru obținerea echilibrului metabolic. Dozele folosite vor fi adaptate fiecărui caz în parte, ele vor fi mici (20 u.i. pe zi) sau medii (30—40 u.i. pe zi), trebuind să se evite hipoglicemia. Folosirea insulinei poate deveni necesară pentru factori cumulativi. Astfel, intervenția chirurgicală prin ea însăși constituie un stress capabil să agraveze diabetul, iar cînd intervenția s-a făcut pentru o infecție (abces, carbuncul etc.), aceasta poate fi un factor suplimentar de agravare metabolică, apărînd în plus și un grad de insulinorezistență secundară. Lipsa de control atent al unui diabetic în perioada care urmează unei asemenea intervenții chirurgicale, pe motiv că diabetul este ușor și operația nesemnificativă, constituie o greșeală gravă, care poate avea drept consecință chiar instalarea unei come diabetice.

Unuia din bolnavii noștri, cu diabet zaharat insulinodependent, i s-a efectuat o rezecție apicală, fără să se controleze cu suficientă grijă evoluția diabetului zaharat și astfel s-a instalat o stare gravă de acidocetoză, care ar fi putut fi evitată. Aceasta s-a întîmplat, deoarece s-a apreciat că o asemenea intervenție chirurgicală „minoră" nu ar fi capabilă să influențeze negativ și mai ales în măsură importantă echilibrul metabolic al diabeticului.

După vindecarea chirurgicală, dacă bolnavul nu este un insulinodependent, de obicei se poate renunța la insulină, regimul alimentar fiind suficient în continuare.

2. Dacă intervenția chirurgicală care va avea loc obligă la o alimentație parenterală pentru a se asigura o rație calorică satisfăcătoare în perioada postoperatorie, se va proceda astfel :

a) În cazul cînd echilibrul diabetului zaharat este obținut numai cu regim alimentar, nu va fi nevoie de un tratament cu insulină preoperator sau intraoperator. Urmărirea atentă a bolnavului (glicemia, glicozuria, corpii cetonici în urină de trei ori pe zi în primele două zile), va permite să se stabilească dacă este necesară introducerea insulinoterapiei postoperator. Dacă se va introduce insulină, aceasta va fi insulină obișnuită, în doze relativ mici (12 u.i. de trei ori pe zi subcutan), iar dacă apare un dezechilibru metabolic, ceea ce controlul permanent trebuie să evite, dozele de insulină se vor adapta fiecărui caz, uneori fiind necesare 60—80 u.i. insulină zilnic la un bolnav care anterior nu luase medicamente antidiabetice.

b) În cazul cînd tratamentul diabetului preoperator se făcea cu preparate orale sau cu un preparat de insulină, intervenția chirurgicală (în afara urgențelor) va fi fixată după obținerea unui echilibru metabolic cît

Scanned with OKEN Scanner

mai apropiat de cel fiziologic. În ceea ce ne privește, considerăm că în vederea pregătirii unei intervenții chirurgicale care necesită medicamente antidiabetice, indiferent de felul acestor medicamente, preoperator echilibrul metabolic să fie obținut cu insulină obișnuită, pe care o vom folosi intra și postoperator, iar după vindecarea chirurgicală, vom reveni la medicația antidiabetică anterioară. Am adoptat această atitudine fiindcă insulina obișnuită este cea mai ușor de mînuit, ea poate fi administrată atît intravenos cît și subcutan, efectul ei ca început de acțiune, activitate maximă și durată este mai bine cunoscut și are o rezorbție mai egală.

În ceea ce privește cantitatea de insulină obișnuită jumătate din doza de dimineață va fi administrată cînd se începe intervenția chirurgicală și jumătate la sfîrșitul acesteia. Dozele de la prînz și seara vor fi administrate în continuare. Trebuie avută în vedere eventualitatea creșterii necesarului de insulină pentru motivele enunțate anterior, iar dacă se consideră necesar, insulina obișnuită va fi injectată subcutan din 4 în 4 ore.

Rația calorică va fi asigurată prin perfuzii cu fructoză și/sau cu glucoză, asigurîndu-se minimum 800 calorii pe zi. Soluțiile respective vor avea o concentrație de 10%, deci sînt necesare 2 000 ml glucoză 10%.

O asemenea perfuzie va începe odată cu operația. Se vor intercala celelalte soluții necesare pentru reechilibrarea hidroelectrolitică.

Noi avem o experiență satisfăcătoare cu administrarea insulinei obișnuite, necesară echilibrării diabetului, în perfuzie de glucoză sau fructoză, cu toate că un asemenea procedeu este criticat de unii autori (66, 98).

Noi am supravegheat evoluția diabetului zaharat la aproximativ 500 de bolnavi care au necesitat tot felul de intervenții chirurgicale și am obținut rezultate foarte bune prin metoda folosirii insulinei obișnuite în perfuzie. Insulina în perfuzie intravenoasă asigură o insulinemie satisfăcătoare, dat fiind că ea are o acțiune ce se instalează în cinci minute de la administrare și nu este supusă variațiilor de resorbție de la locul injecției. Doza totală de insulină folosită în perfuzie va fi aceea necesară echilibrării diabetului ; de obicei la doza de insulină obișnuită folosită preoperator se adaugă în plus 20—30 u.i. pentru 24 de ore.

Urmărirea de 2—3 ori pe zi a glicemiei, glicozuriei și corpilor cetonici, rămîne obligatorie, pentru adaptarea dozelor de insulină, cu ajutorul cărora vom menține un echilibru metabolic satisfăcător, evitînd atît hiperglicemiile cît și hipoglicemiile. Coma diabetică apărută cu ocazia unei intervenții chirurgicale la un diabetic cunoscut traduce un control absolut insuficient. Comele diabetice în serviciile de chirurgie se mai întîlnesc numai cînd diabetul zaharat era necunoscut, ceea ce trebuie evitat prin executarea unei glicemii preoperator și postoperator, iar în urgența chirurgicală executarea glicozuriei și cetonuriei este obligatorie, aceasta din urmă trebuind s-o facă asistenta sau sora medicală de la ambulanța oricărui serviciu de chirurgie. În acest mod, nu se va mai opera nici pseudoabdomenul acut al precomei diabetice și nici bolnavul cu diabet zaharat decompensat fără a se lua măsurile cuvenite.

3. Atunci cînd diabeticul pune problema unei intervenții chirurgicale de urgență, dacă bolnavul nu făcea insulină și diabetul nu este grav decom-

Scanned with OKEN Scanner

pensat, intervenţia operatorie se poate începe imediat, după indicaţiile de tratament de mai sus. Dacă diabetul este grav decompensat (hiperglicemie accentuată, glicozurie intens pozitiv, corpi cetonici prezenţi), se va începe un tratament intensiv cu insulină obişnuită în doze suficiente, la nevoie intravenos, făcîndu-se concomitent reechilibrarea hidroelectrolitică şi operaţia va fi amînată pentru 4—6 ore, nu mai mult, continuînd corecţia tulburărilor metabolice şi hidroelectrolitice intra şi postoperator. Orice amînare a intervenţiei chirurgicale invocînd diabetul, va agrava tulburarea metabolică şi odată cu ea starea generală a bolnavului ceea ce va întuneca foarte mult prognosticul.

Dacă în cazul unei intervenţii chirurgicale de urgenţă, în dimineaţa respectivă bolnavul îşi făcuse injecţia cu insulină retard, se va instala o perfuzie cu glucoză 10%, pentru a evita hipoglicemia (a avut eventual şi vărsături) şi se va injecta pe cale subcutanată insulină obişnuită tot la 4 ore.

De multe ori diabeticul care trebuie operat poate prezenta şi alte complicaţii (hipertensiune arterială, ciroză hepatică, glomerulosclerozăintercapilară etc. etc.) de care se vor ţine seama în ansamblul de măsuri ale planului terapeutic pre, intra şi postoperator.

Alimentaţia orală va fi reluată cînd aceasta va deveni posibil, iar tratamentul medicamentos al diabetului zaharat după vindecarea chirurgicală, de obicei va fi cel care se aplica înainte de intervenţia chirurgicală ; alteori este necesar să fie modificat.

Am dori să mai subliniem importanţa faptului că intervenţia chirurgicală, atunci cînd nu este o urgenţă, să fie făcută în primele 2—3 zile ale săptămînii şi să fie prima operaţie a zilei respective. Acestor măsuri aparent minore, le acordăm o importanţă cu totul deosebită, ele asigurînd un control mai bun al diabetului în ziua operaţiei şi în săptămîna respectivă.

Nu am avut intenţia să dăm scheme de tratament al diabetului cu ocazia unei intervenţii chirurgicale, ci să prezentăm numai unele principii. De altfel, o schemă rigidă valabilă pentru toate cazurile, nici aici ca nici unde în medicină, nu ar fi corespunzătoare, dar orice ghid este totdeauna folositor. Rămînem convinşi că diabeticul poate beneficia de orice intervenţie chirurgicală şi, dacă diabetul este corect supravegheat, nu i se poate imputa bolii metabolice insuccesul operator.

În ceea ce priveşte anestezia, ca de obicei, ea trebuie să fie încredinţată unui anestezist competent (110), care va ţine seama de starea bolnavului în ansamblul aplicării anesteziei.

TRATAMENTUL CU INSULINĂ LA GRAVIDA DIABETICĂ

Femeia diabetică care doreşte să aibă un copil va fi sfătuită de medic în ce măsură aceasta este posibil şi care sînt riscurile. Riscurile privesc în primul rînd pe făt atît cu ocazia naşterii, cît şi în perspectivă, avînd în vedere că diabetul zaharat este o boală ereditară. Existenţa unei angiopatii diabetice la femeia diabetică reprezintă un risc în plus şi pentru mamă şi,

Scanned with OKEN Scanner

în ceea ce ne privește într-o asemenea situație, contraindicăm sarcina sau continuarea ei.

Dacă diabetica a rămas gravidă, evoluția normală a sarcinii depinde în primul rînd de echilibrul metabolic al diabetului. Gravida va fi controlată clinic și biologic odată pe lună în primele trei luni, de două ori pe lună între luna a patra și a șaptea și apoi săptămînal.

Pentru femeia care are un diabet zaharat ce poate fi controlat numai cu regim alimentar, problema este relativ simplă. Controlul permanent al diabetului în condiții de alimentație adecvată noii situații, asigură dezvoltarea normală a fătului și nașterea fără nici un inconvenient. Dacă diabetul va prezenta tendință la decompensare, ceea ce este posibil, sarcina constituind o situație nouă, stressantă, iar placenta un loc de distrugere a insulinei materne, se vor introduce doze mici de insulină, eventual o doză unică de insulină retard.

Cînd diabetica face tratament cu preparate orale și se hotărește să aibă un copil, va renunța la asemenea medicamente considerate că ar fi posibil să aibă o acțiune teratogenă și își va compensa diabetul folosind insulină.

La diabetica insulinodependentă, doza va fi adaptată necesităților care decurg din controlul clinic și biologic al diabetului și de obicei este necesară o creștere ușoară și progresivă a dozelor de insulină.

Dacă doza de insulină retard necesară zilnic va fi mai mare de 30 u.i., se vor face două injecții (dimineața și seara), iar în cazul în care cu insulină retard nu se obține echilibrarea diabetului, se va recurge la insulină obișnuită, care va fi întrebuințată și în perioada nașterii prin cezariană.

Terminarea sarcinii prin cezariană este azi opinia celor mai mulți diabetologi și credem că este cea mai rațională atitudine, convingere pe care ne-a întărit-o și practica noastră. În timpul operației, tactica insulinoterapiei și a alimentației este cea prezentată la intervenția chirurgicală. După naștere, de multe ori, este posibilă o reducere importantă a necesarului de insulină, ceea ce obligă la un control atent pentru a evita hipoglicemia, mai ales că după naștere și perioada de alăptare, regimul alimentar al mamei va trebui readaptat pentru a evita apariția obezității.

EFECTE SECUNDARE ALE TRATAMENTULUI CU INSULINĂ

Insulina, pe lîngă utilitatea ei deosebită în tratamentul diabetului zaharat, poate antrena efecte secundare uneori grave, a căror corectă interpretare este necesară pentru a le preveni și pentru a le trata.

Reacțiile alergice : Hanauer și Batson (130) apreciază că frecvența globală a reacțiilor alergice de orice tip după injecția cu insulină este de 5—10% (85% sînt reacții locale moderate, 14% prezintă o reacție locală severă — rash, bule, purpură — iar 1% prezintă o reacție generalizată severă : urticarie generalizată, colaps circulator, tulburări pulmonare care pot îmbrăca aspectul unui astm sau al edemului pulmonar acut, grețuri,

Scanned with OKEN Scanner

diaree, febră, semne care se instalează imediat după injecția cu insulină și se pare că sînt datorate unei alergii reale la insulină).

Apreciem că frecvența reacțiilor secundare este mai corect apreciată de Fankhauser și Corbat (109), care afirmă că asemenea reacții apar la aproximativ 3—5% din diabetici, iar Gligore și Fekete le-a întîlnit la 0,5% (122). Reacțiile alergice se observă după cîteva zile sau săptămîni de la instituirea insulinoterapiei, cel mai frecvent ca eritem sau infiltrat la locul de injecție și care cel mai adesea dispar spontan printr-o desensibilizare spontană, fără să fie necesară întreruperea tratamentului.

Reacții locale de o oarecare importanță pot fi ameliorate prin administrarea insulinei intramuscular, ceea ce diminuă reacția locală fără a împiedica desensibilizarea spontană. Oprirea tratamentului cu insulină în această fază, poate antrena cu ocazia reluării insulinoterapiei, o reacție alergică mult mai periculoasă cu rezistență la insulină. Pentru a preveni această eventualitate se va utiliza insulină de porc, iar dacă nevoia de insulină crește se vor introduce corticoizi (30—40 mg de prednison pe zi), care vor ameliora alergia și vor reduce nevoia de insulină. Introducerea la timp a corticoizilor produce o scădere relativ rapidă a anticorpilor.

Din cei aproximativ 1 000 de bolnavi de diabet de sub supravegherea noastră, care au fost cel puțin temporar tratați cu insulină, nu am observat niciodată reacții anafilactice care să îmbrace o gravitate particulară. Numai într-un singur caz am fost obligați să renunțăm la insulinoterapie, pentru fenomene alergice importante, cazul respectiv dovedindu-se ulterior că putea fi echilibrat cu medicație orală.

Nu s-a observat un paralelism între reacțiile anafilactice la insulină și insulinorezistență ; chiar atunci cînd au existat concomitent, fiecare a evoluat pe cont propriu.

Wolfromm și Nataf (324) susțin că există doi anticorpi distincți, unul responsabil de fenomenele anafilactice, altul de insulinorezistență.

Anticorpul anafilactizant a fost izolat de Lowel, fiind o betaglobulină termolabilă de tip reaginic.

Alergia la insulină poate fi semnată de intradermoreacția pozitivă.

În fenomenele alergice grave este necesară desensibilizare atentă, care se impune ca o măsură de urgență în caz de acidoză diabetică. Berson și Yalow (35) recomandă să se înceapă desensibilizarea cu 1/500 sau 1/1 000 dintr-o unitate de insulină și dublarea dozei la fiecare 15—30 de minute ; astfel se poate obține o desensibilizare efectivă în cîteva ore. Alteori corticoizii pot fi utili.

Lipodistrofia este un alt incident al insulinoterapiei și se poate prezenta fie ca o atrofie a țesutului celular subcutanat, fie ca hipertrofie. Lipodistrofia, cînd nu este de proporție însemnată, se poate evidenția mai ușor dacă examenul clinic al bolnavului, mai ales la obezi, este făcut în ortostatism. Pe lîngă dezavantajul estetic, lipodistrofiile pot fi locuri unde reabsorbția insulinei se face în mod neuniform, ceea ce poate antrena hiperglicemii sau hipoglicemii. De aceea injecția de insulină nu se va face niciodată într-un loc cu lipodistrofie. Atrofia și hipertrofia postinsulinică apar mai ales la copiii de ambele sexe și la femeile tinere. Cel mai important

Scanned with OKEN Scanner

este ca asemenea incidente să fie prevenite printr-o alternare corectă a locurilor unde se face injecţia cu insulină, regiunea fiind schimbată mult mai rar.

Duncan (101) insistă şi noi recomandăm bolnavilor noştri pentru prevenirea lipodistrofiei, evitarea traumatismului local, prin folosirea unor ace ascuţite, interzicerea strîngerii pielii între degete, injectare foarte lentă în ţesutul subcutanat şi compresiune foarte uşoară cu vată alcoolizată după injectare, evitînd frecarea zonei respective. Aceste măsuri pot preveni, teoretic, eliberarea lipazei şi reduce la minimum acţiunea lipolitică a acesteia.

Mecanismul de producere a acestor leziuni hipodermice nu este complet elucidat. Panaitescu şi Popescu (229) notează că leziunile lipodistrofice sînt produse prin iritaţia pe care o exercită substanţele stabilizatoare din diferitele preparate de insulină. Iritaţia cronică stimulează activitatea fibroblastică — fibrocitară a ţesutului conjunctiv hipodermic, care produce aspectul caracteristic al pielii în regiunea respectivă.

Abcesele la locul injecţiei survin numai cînd există o lipsă elementară de asepsie şi antisepsie. Am văzut asemenea incident numai odată la una din bolnavele noastre cu un nivel cultural foarte scăzut, care s-a prezentat cu multiple abcese la nivelul feţelor anterolaterale ale coapselor, ceea ce îi alterase foarte mult şi echilibrul diabetului. A necesitat pe lîngă antibiotice, multe incizii şi o spitalizare foarte lungă.

De fiecare dată, în cadrul instruirii diabeticilor insulinodependenţi asupra tehnicii injecţiei cu insulină, insistăm şi asupra mijloacelor de prevenire a acestui accident.

Durerile la locul injecţiei reprezintă o altă categorie de incidente minore ale injecţiilor cu insulină şi acestea sînt datorate unor greşeli legate de tehnica injecţiei ca :

— injecţie foarte superficială, făcută intradermic, în loc să fie făcută subcutanat ;

— insulina este foarte rece ;

— seringa şi acul conţin urme de alcool ;

— s-a întîlnit un filet nervos sau un vas superficial.

Tulburările de vedere care apar uneori după introducerea insulinoterapiei se datoresc unei alterări fizice a refracţiei cristaliniene. Această presbiopie insulinică sperie foarte mult bolnavii, mai ales pe cei care cunosc posibilitatea apariţiei retinopatiei diabetice. Tulburările sînt reversibile într-un timp relativ scurt, de 1—2 săptămîni, în afara oricărui tratament şi nici unul din bolnavii noştri nu a necesitat o corecţie a vederii în perioada respectivă. Bineînţeles că tulburările de vedere se pot datora unei retinopatii diabetice instalată în cursul evoluţiei diabetului necunoscut şi acest fapt trebuie precizat prin examenul oftalmoscopic, care este bine să fie făcut încă la internarea bolnavului în spital.

Edemele insulinice sînt întîlnite uneori la femeile tinere care necesită doze mari de insulină pentru echilibrarea diabetului lor. Sînt localizate mai ales la faţă, dar pot fi şi generalizate. Nu necesită tratament particular, dar dacă se menţin, sînt utile mai ales spironolactonele şi furosemidul (229), în lipsa lor hidroclorotiazida (101).

Scanned with OKEN Scanner

Hipoglicemia este cel mai frecvent accident pe care-l provoacă insulinoterapia la diabetici, ea putînd îmbrăca aspecte de la cele mai minore, chiar subclinice, pînă la coma hipoglicemică. Hipoglicemia rămîne încă foarte frecventă şi este rar ca un bolnav, care se tratează cu insulină de mai multă vreme, să nu fi făcut cel puţin o dată o hipoglicemie. Medicul puţin avertizat, de obicei crede, că hipoglicemia se identifică uşor, fiind vorba de un tablou clinic clasic (senzaţie marcată de foame, tremurături, transpiraţii), care cedează la ingerarea de alimente bogate în glucide sau, dacă s-a instalat coma hipoglicemică, administrarea intravenoasă de 2—3 fiole de glucoză hipertonă (33%) readuce starea de conştiinţă şi toate acestea fără vreo repercursiune gravă imediată sau tardivă asupra bolnavului.

În realitate, problema hipoglicemiei postinsulinice la diabetici este o problemă de o deosebită complexitate şi aceasta din următoarele motive :

a) tabloul clinic al hipoglicemiei este extrem de variat, el poate induce în eroare şi medici experimentaţi ;

b) tratamentul, pe lîngă faptul că, trebuie să fie foarte precoce (în primele minute de la instalarea hipoglicemiei), cîteodată necesită doze foarte mari de glucoză hipertonă, 200—300 ml în unele cazuri trebuind să se continue cu perfuzii de glucoză 10—20% ;

c) coma hipoglicemică, dacă de cele mai multe ori este reversiblă, alteori poate fi mortală, iar dacă durează peste 15 minute, lasă totdeauna sechele neurologice evidente clinic imediat sau care se vor manifesta clinic mai tîrziu.

Cauzele care pot antrena apariţia hipoglicemiei la diabeticii insulinodependenţi sînt diverse, de cele mai multe ori uşor de evidenţiat, alteori este necesară o anamneză amănunţită, un control repetat al glicemiei în decursul a 24 de ore şi al glicozuriei fracţionate. Ele trebuie bine cunoscute, pentru a lua toate măsurile de prevenire.

De reţinut că diferitele preparate de insulină, pe lîngă unele caractere mai particulare ale simptomatologiei, provoacă hipoglicemii după un orar care variază în raport cu activitatea maximă de acţiune a preparatului respectiv. Astfel, insulina obişnuită produce cele mai frecvente hipoglicemii după 3—4 ore de la injecţie, insulina intermediară după 6—10 ore de la injecţie, iar insulina retard după 10—18 ore de la injecţie. Desigur aceasta este ceea ce se întîmplă de obicei.

Cele mai adeseori hipoglicemia se datoreşte greşelilor comise de acei bolnavi insuficient instruiţi sau insuficient de atenţi în ceea ce priveşte injecţia cu insulină şi alimentaţia. Alteori personalul medico-sanitar face indicaţii neclare sau eronate, iar rareori hipoglicemiile apar din cauza unor situaţii care nu au putut fi prevăzute.

Dintre cauzele cele mai frecvente care pot determina apariţia hipoglicemiei postinsulinice amintim (24) :

— Administrarea unei doze de insulină mai mare decît cea prescrisă, mai ales atunci cînd nu se cunoaşte în mod precis tehnica injecţiei cu insulină şi concentraţia în insulină pe mililitru. Schimbarea seringii folosită anterior cu alta de o capacitate mai mare, folosirea unei seringi pe care nu mai sînt vizibile diviziunile, pot de asemenea cauza hipoglicemie. Pen-

Scanned with OKEN Scanner

tru aceasta este necesar ca fiecare diabetic să aibă la dominiciul său încă o seringă de rezervă identică, pe care s-o folosească în cazul că aceea pe care o întrebuinţa în mod obinşuit s-a spart. Altfel pot să se instaleze stări de hipoglicemie, ca în exemplele de mai jos (22) :

— Bolnavul N. M., 42 ani, prezintă de 20 de ani un diabet zaharat insulinodependent pentru care îşi făcea dimineaţa 20 u.i. insulină retard, folosind o seringă de 1 ml şi aspirînd insulină pînă la jumătate. Sparge seringa şi negăsind alta de 1 ml i se dă una de 2 ml. Întreabă un cadru mediu, pînă unde să aspire insulină în seringă şi este sfătuit să aspire tot pînă la jumătatea seringii, dar aceasta echivala acum cu 40 u.i. insulină retard, ceea ce a determinat instalarea unei hipoglicemii grave.

— Bolnava H. M., 60 ani, prezintă cu ocazia controlului periodic de la Centrul antidiabetic, o decompensare gravă a diabetului, cu cetoză. Refuză internarea. Se recomandă la domiciliu regim alimentar numai cu glucide şi insulină obişnuită 56 u.i. pe zi (20+20+16), dîndu-i-se toate lămuririle necesare şi urmînd să vină a doua zi la control. Cadrul mediu sanitar solicitat la domiciliu, îi face subcutan ca primă injecţie, jumătate din flaconul de insulină (100 u.i.), ceea ce determină instalarea unei come hipoglicemice foarte grave.

Administrarea unei doze mai mari decît cea necesară, poate avea loc şi în cazul în care a intervenit o ameliorare a bolii, doza prescrisă anterior fiind acum necorespunzătoare. Dacă diabeticul insulinodependent şi-ar controla glicozuria calitativ înaintea fiecărei injecţii cu insulină — aşa cum noi insistăm la bolnavii de sub supravegherea noastră — asemenea hipoglicemii ar fi evitate.

— Schimbarea preparatului de insulină poate fi de asemenea cauza unei hipoglicemii. Iată un exemplu : un diabetic din mediul rural, făcea de trei ori pe zi cîte 24 u.i. de insulină obişnuită. La un moment dat, terminînd insulina pe care o avea, împrumută de la un alt diabetic din comuna respectivă, un flacon de insulină, dar aceasta era o insulină cu acţiune prelungită (insulină Novo lentă), din care şi-a administrat tot de trei ori pe zi cîte 24 u.i., ceea ce a dus la apariţia unei forme grave de comă hipoglicemică.

— Administrarea incorectă a insulinei poate avea loc şi atunci, cînd, după introducerea acului în ţesutul subcutan, nu se aspiră pentru a se asigura că vîrful acului nu este într-un vas sanguin, ceea ce se poate întîmpla. Insulina făcută direct în sînge după cum este ştiut, începe să acţioneze la cinci minute şi are acţiune maximă la treizeci de minute, deci hipoglicemia se instalează înainte ca bolnavul să aibă timp să ingere prînzul respectiv.

— Greşelile de alimentaţie la diabeticul insulinodependent pot antrena apariţia hipoglicemiei. Asemenea greşeli constau în renunţarea la prînzul necesar după injecţia cu insulină, din motive foarte diverse : unii bolnavi afirmă că au uitat să mănînce, fiind foarte ocupaţi, alţii au un conflict familiar, se supără şi se culcă fără să mănînce, alţii se aşază puţin pe pat să se odihnească pînă vor trece cele 30 de minute şi între timp adorm, fiind găsiţi apoi în comă hipoglicemică.

Alteori se ingeră toate prînzurile, însă repartiţia glucidelor este necorespunzătoare. Am văzut de mai multe ori hipoglicemii instalate la bolnavi

Scanned with OKEN Scanner

care își făceau seara 20 u.i. insulină, însă cina lor consta numai într-o cantitate de 10 g de glucide (brînză de vaci și ridichi). Repartiția judicioasă a glucidelor la diferite prînzuri este absolut obligatorie.

La părăsirea spitalului nu este suficient ca diabeticul insulinodependent să primească indicații numai asupra cantității de alimente permise zilnic, ci trebuie să se facă repartiția acestor alimente pentru cele 3 prînzuri principale și 2 gustări. Am sublinia aici că, de multe ori, diabeticii insulinodependenți fac hipoglicemii în jurul orei 17, ceea ce impune ingerarea unei cantități de 15—20 g glucide în jurul orei 16. La această oră, glicemia este cea mai scăzută din cursul zilei, de altfel așa cum am mai amintit, concentrația de cortizol este mai scăzută la sfîrșitul după amiezii.

— La diabeticii insulinodependenți la care se instalează o gastroenterocolită acută sau altă afecțiune intermitentă care provoacă vărsături și diaree, doza de insulină va fi scăzută în raport cu starea bolnavului, nu suprimată cum se procedează, uneori, în mod cu totul greșit.

În cazul de mai jos, doza de insulină nu a fost scăzută : Bolnava M.M., 64 ani, cu diabet insulinodependent de 20 ani, face 60 u.i. insulină obișnuită pe zi. Are și o dischinezie biliară de tip hiperton și în urma unor greșeli alimentare, prezintă o colică biliară cu vărsături repetate. Își face aceeași doză de insulină, cu toate că nu consumă decît ceai cu zaharină și bineînțeles că se instalează o hipoglicemie gravă.

— Hipoglicemia poate apare și în cazul în care se instalase un grad de insulinorezistență secundară, care necesitase mărirea dozei de insulină, dar după lichidarea cauzei care determinase insulinorezistența, doza de insulină nu a fost scăzută.

De asemenea, într-o insulinorezistență primară tratată de exemplu cu corticoizi, trebuie să fim atenți ca doza de insulină să fie scăzută pe măsură ce insulinorezistența cedează.

— Consumul de alcool poate fi cauza apariției unei hipoglicemii, uneori chiar sub formă de comă, care ar putea fi confundată cu coma alcoolică. În asemenea cazuri cantitatea de alcool ingerată nu este prea mare și alcoolemia este în general în jurul lui 1 g‰. Coma hipoglicemică postalcoolică poate apare și la nediabetici și literatura medicală din ultimul timp, insistă asupra acestui aspect — Mehlman (196). La diabeticul care își face insulină, uneori consumul de alcool duce la suprimarea sau întîrzierea prînzului, hipoglicemia care apare nu poate fi compensată de organism, întrucît neoglicogeneza hepatică este impiedicată prin lipsa $NADH_2$, consumat de către ficat pentru oxidarea alcoolului — Lieber (167), Lochner (170), Madison (188).

Noi am comunicat mai multe asemenea observații (23), dar iată încă una foarte instructivă :

Bolnavul N.E., 18 ani, își face trei injecții insulină obișnuită pe zi. Într-o seară la ora 20, după ce își face 20 u.i. insulină, ingeră alimentele prevăzute și se duce la restaurant unde consumă o cantitate de 100 ml coniac și dansează. La puțin timp după ce se întoarce acasă la ora 3, se instalează o comă hipoglicemică, care cedează după administrarea a 10 fiole de glucoză hipertonă i.v. Coma hipoglicemică este datorată aici efectului cumulativ alcool și exercițiu fizic marcat. (Din păcate, medicul

Scanned with OKEN Scanner

a suprimat insulina pentru ziua următoare, ceea ce a determinat apariţia după 12 ore a unei stări marcate de acidocetoză diabetică, la acest tînăr cu un diabet zaharat dependent de insulină).

— Hipoglicemia postinsulinică poate apare şi ca tentativă de suicid la diabetici ; Boulin (43) citează trei asemenea observaţii. Este cunoscută şi situaţia cînd insulina a fost folosită ca instrument pentru omucidere.

— Apariţia la un diabetic a unei afecţiuni care alterează funcţia normală a uneia din glandele endocrine cunoscute că secretă hormoni hiperglicemianţi (contrainsulari), determină scăderea importantă a dozelor necesare de insulină, chiar pînă la renunţarea la insulinoterapie. Continuarea tratamentului cu aceleaşi doze de insulină poate determina apariţia unor stări hipoglicemice repetate şi grave. Asemenea situaţii pot apare în boala Addison, panhipopituitarism şi hipotiroidism.

— Instalarea unui grad de insuficienţă renală, în cadrul glomerulosclerozei intercapilare (situaţie în care s-a dovedit că rinichiul distruge o cantitate mai mică din insulina circulantă decît în mod obişnuit), duce la un necesar mai mic de insulină, iar continuarea dozelor anterioare poate determina apariţia unor hipoglicemii grave.

— Un efort fizic mare ca intensitate şi durată (mers îndelungat într-o excursie, înot, ciclism, tăiatul unei cantităţi importante de lemne, săpat, cosit etc.) fără să se ia măsurile cuvenite, poate antrena apariţia hipoglicemiei. Efortul are un efect hipoglicemiant, îmbunătăţind utilizarea glucozei în toate tipurile de diabet, cu excepţia celui foarte sever şi netratat — Duncan (101). Dacă efortul fizic a fost prevăzut se va scădea doza de insulină cu 4—8 u.i., dacă nu a fost prevăzut se vor ingera suplimentar 40—50 g glucide.

— Instalarea unei caşexii, cu epuizarea depozitelor de glicogen aşa cum se observă în boli maligne sau în anumite cazuri de tuberculoză. La indivizii subponderali există o mai mare sensibilitate la insulină, decît la cei în stare bună de nutriţie (101).

— Asocierea unui preparat antidiabetic oral eficient, fără să se scadă doza de insulină, poate antrena o hipoglicemie.

Enumerarea celor mai frecvente cauze care pot determina apariţia unei hipoglicemii, a fost făcută pentru a sublinia diversitatea lor şi obligaţia medicului de a insista asupra instrucţiei cadrelor medii sanitare, a diabeticului şi a familiei lui, pentru ca aceştia să cunoască cauzele hipoglicemiei pentru a le evita, iar dacă hipoglicemia a apărut, să fie urgent diagnosticată şi tratată.

Aşa cum am amintit, tabloul clinic al hipoglicemiei este foarte polimorf şi această afirmaţie se referă îndeosebi la semnele iniţiale, cărora de multe ori nu li se acordă importanţa cuvenită, ceea ce face posibilă apariţia comei hipoglicemice.

Tulburările clinice care caracterizează hipoglicemia sînt uneori minore, ca : senzaţie de oboseală, vertij, foame dureroasă, transpiraţii, disartrie, tulburări de vedere, chiar diplopie, vedere crispată, parestezii, mai ales faciale şi peribucale, un gol psihic caracteristic, chiar dacă răspunde la întrebări sau dezvoltă o oarecare activitate fizică — Boulet şi colaboratorii

Scanned with OKEN Scanner

(42). În plus ca situații mai particulare amintim că hipoglicemia poate determina apariția cefaleei frontale preprandial, care este de obicei tratată cu antalgice, bolnavul este îndrumat la neurolog sau psihiatru. Pentru medicul avertizat aceasta nu este greu de a fi identificată ca manifestare a hipoglicemiei (3). Dispariția cefaleei după ingestia de alimente este un element cert de diagnostic. Dacă apariția cefaleei nu a fost corect interpretată și tratată și se instalează coma, cefaleea se poate menține cîteva zile după ce bolnavul a ieșit din comă (42).

Hipoglicemia după prepartele de insulină retard se poate manifesta uneori prin greață și vărsături, care ar putea fi considerate ca semne ale stării de cetoză, dar dozarea glicemiei, a glucozei și a corpilor cetonici în urină, este edificatoare.

Folosirea unui preparat de insulină cu acțiune prelungită poate da reacții hipoglicemice nocturne, bolnavul fiind găsit în comă, uneori cu bucata de zahăr între dinți, pe care n-a mai reușit s-o fărîmițeze și să o ingere. Insulina retard poate antrena o hipoglicemie care se manifestă dimineața la sculare prin senzație de slăbiciune, minte tulbure, semne care dispar după micul dejun (101). Această stare se poate prelungi multă vreme și poate fi etichetată ca starea de hipoglicemie subclinică, dar cu consecințe negative pentru sistemul nervos central provocînd starea de encefalopatie posthipoglicemică cronică. Asemenea bolnavi care se tratează cu insulină retard pot prezenta și o amnezie retrogradă. Ei își duc munca perfect, timp îndelungat, fără a atrage atenția celor din jur sau a fi nevoiți să se alimenteze și totuși nu-și pot aminti „cum au ajuns acasă", „cum au traversat strada", „concluziile unei ședințe importante" sau alte întîmplări.

Semnele de mai sus ale hipoglicemiei pot fi continuate cu o serie de tulburări psihice foarte curioase sau asemenea semne sînt chiar cele inițiale : bolnavul fără nici un antecedent psihic face brusc pentru cîteva ore o stare depresivă sau mai adesea o stare de excitație care poate dispare tot așa de brusc cum a apărut — Laroche și colaboratorii (155). Bolnavii hipoglicemici cu asemenea manifestări au mișcări necoordonate, sînt bizari, vorbesc fără șir, refuză să fie examinați sau se opun tratamentului (101), țipă, pot deveni agresivi. Este clasic exemplul diabeticului insulinodependent care este invitat la o cină într-o familie. Își face acasă doza de insulină, dar gazda întîrzie cu masa și bolnavul face o hipoglicemie accentuată cu stare de agresivitate, bătînd pe toți invitații la masă, inclusiv pe gazdă. De multe ori, bolnavii cu hipoglicemie care sînt agitați sînt duși la serviciile de psihiatrie.

Lawrence — citat de Malins (192) descrie foarte bine o asemenea situație : „Un bolnav diabetic care și-a făcut insulină în loc să se simtă slăbit, să aibă transpirații sau să-i fie foame cînd ar fi timpul să mănînce, devine subit confuz sau zgomotos, face scene și refuză zahărul. Altul, care conduce o mașină, este prevenit de hipoglicemie printr-o ușoară diplopie, dar deodată devine sălbatic și neechilibrat în conducerea mașinii. Altul în loc să se trezească noaptea cu palpitații (așa cum se întîmpla înainte) și să mănînce zahăr, trece direct în convulsii și nu mai ajunge la zahăr".

Scanned with OKEN Scanner

Este posibil ca la un moment dat, la bolnavii care îşi fac insulină de mai mulţi ani şi care făceau hipoglicemii, simptomatologia obişnuită mereu aceeaşi şi cunoscută de bolnav, după 5—10 ani să se modifice şi să se instaleze brusc accidentul hipoglicemic major sub formă de comă.

Explicaţia cea mai plauzibilă a acestui fenomen este că există un defect al stimulului neurogenic răspunzător de secreţia adrenalinei, ca rezultat al neuropatiei diabetice, astfel încît pacientul nu este numai lipsit de simptomele prevestitoare, ci şi de stimulul pentru gluconeogeneză.

De cele mai multe ori, diabeticii cunosc cauza acestor semne şi ingeră glucide. Alteori aparţinătorii trebuie să le administreze alimente bogate în glucide, chiar dulceţuri, sirop sau zahăr ca atare, pe care uneori bolnavii le mănîncă ca un automat, iar alteori nu mai poate mesteca nici bucata de zahăr care i-a fost introdusă în gură şi se instalează coma.

Dacă fenomenele nu cedează la ingestia de alimente conţinînd glucide sau chiar la ingestia de zahăr, va fi necesar să se injecteze 30—40 ml de glucoză hipertonă. În hipoglicemia nu prea gravă şi în care se presupune că ficatul este indemn, se poate injecta intramuscular sau intravenos un mg de glucagon, iar dacă nu se obţin rezultatele scontate, injecţia se poate repeta după 10—15 minute. Soluţia de glucagon va fi preparată extemporaneu.

În momentul cînd apare hipoglicemia, organismul răspunde printr-o serie de măsuri care tind să restabilească valorile normale ale glicemiei, ceea ce de multe ori este posibil şi hipoglicemia este remisă spontan.

Printre mecanismele care încearcă să echilibreze homeostazia sînt cunoscute :

— secreţia de glucagon care produce glicogenoliză hepatică,

— secreţia de glucozo-6-fosfatază, care obţine o creştere a nivelului glicemic intracelular şi nu mai este permisă pătrunderea glucozei extracelulare (159),

— hipoglicemia provoacă eliberarea permanentă de factori hiperglicemianţi (ACTH, STH, corticoizi, catecolamine etc.) care tind prin procesul de neoglicogeneză şi glicogenoliză să restabilească glicemia normală. Dacă aceste mecanisme nu sînt eficiente, se instalează coma hipoglicemică.

Coma hipoglicemică reprezintă expresia clinică extremă de scădere marcată a glucozei sanguine. Datorită consecinţelor ei uneori foarte grave, dar de multe ori subapreciate, trebuie să se ia toate măsurile ca ea să fie prevenită şi aceasta poate fi obţinut prin evitarea cauzelor care o pot determina şi care au fost arătate anterior.

Coma hipoglicemică la diabeticul care îşi face insulină, prezintă de obicei o simptomatologie suficient de caracteristică pentru ca diagnosticul ei să poată fi pus corect şi rapid. În mod obişnuit, este vorba de un bolnav care în orele care a precedat starea de comă, avea o stare generală bună şi la care se instalează relativ rapid pierderea cunoştinţei. Acesta este unul din caracterele fundamentale care deosebesc coma hipoglicemică de coma hiperglicemică. Desigur, instalarea unei come hipoglicemice în cursul tratamentului unei come hiperglicemice, fără ca bolnavul să-şi fi recăpătat cunoştinţa, este o situaţie posibilă, dar rară. În asemenea situaţie nu ar mai

Scanned with OKEN Scanner

fi valabilă afirmația că, înainte de instalarea comei hipoglicemice, diabeticul a avut o stare generală bună.

Coma hipoglicemică este mai mult sau mai puțin profundă, bolnavul este în general neliniștit, face mișcări dezordonate, geme, respirația este normală, nu are miros de corpi cetonici, tegumentele sînt acoperite de transpirație abundentă, lipicioasă, facies vultuos, palid sau normal, limba este umedă, nu prezintă persistența pliului cutanat, globii oculari sînt hipertonici, pulsul este normal, tensiunea arterială este normală sau ușor crescută, prezintă hiperreflectivitate tendinoasă, semnul Babinski este prezent bilateral, de obicei prezintă hipotermie, iar examenul ocular dă informații variabile cu intensitatea comei : pupilele pot fi normale sau în midriază și nu reacționează la lumină, iar într-un stadiu avansat reflexele corneene sînt abolite — Uhry, Cohen (306).

Examenul urinii proaspăt emisă arată lipsa glucozei și a corpilor cetonici, iar glicemia este sub 50 mg%.

Trebuie știut că între valoarea glicemiei și a nivelului manifestărilor clinice nu există un paralelism absolut. Dacă în general la o glicemie sub 50 mg%, bolnavii prezintă o simptomatologie alarmantă, în unele cazuri, mai ales bolnavii care se tratează cu preparate de insulină retard, chiar la glicemii de 40 mg% nu au vreunul din semnele care caracterizează hipoglicemia, fapt explicat prin scăderea progresivă a glicemiei determinată de astfel de preparate — Boulin (43). În plus, cantitatea de glucoză utilizabilă la nivelul unui țesut marcat dependent de glucoză, ar putea să fie independentă de nivelul glicemiei (3, 42).

Există și cazuri inverse a unor bolnavi cu diabet zaharat insulinodependent, în general cu glicemii mereu crescute (peste 300 mg%) și care la valori de 100 mg% pot prezenta semne importante de hipoglicemie. Acest fapt s-ar putea explica prin aceea că organismul lor fiind adaptat la un nivel glicemic ridicat, nu poate suporta un nivel glicemic fiziologic, care pentru ei este insuficient. Ar fi o situație similară cu a vechiului hipertensiv mereu cu valori mari ale tensiunii arteriale și care la valori ale tensiunii sistolice de 140 mm Hg prezintă amețeli accentuate, iar la 120 mm Hg poate prezenta stare de colaps.

Rareori coma hipoglicemică poate îmbrăca aspecte particulare, dintre care unul este reprezentat de forma cu convulsii tonico-clonice, un asemenea caz fiind publicat de noi (23) și subliniat și de alți autori (155). Confuzia cu o altă afecțiune (tetanos, epilepsie) ar duce la neaplicarea terapiei corecte și eventual la exitus.

Alteori singura manifestare evidentă a hipoglicemiei o poate constitui un accident vascular cerebral, ca în cazul de mai jos :

Bolnavul R.L., 58 ani, fiind diabetic de 30 de ani, face 40 u.i. insulină obișnuită pe zi. A făcut numeroase hipoglicemii. În dimineața internării a avut o stare generală rea, avea grețuri, își face doza de insulină, dar nu se alimentează. După o oră își pierde cunoștința prezintă stare de agitație. Soția îi administrează o cantitate mare de sirop, își recapătă parțial cunoștința, continuă să ingere sirop, dar constatîndu-se o hemiplegie dreaptă este adus la spital după cinci ore. Glicemia : 310 mg%, glicozuria : urme ;

Scanned with OKEN Scanner

neurologul apreciază că hemiplegia este datorită unei tromboze cerebrale a silvienei stîngi. Dar după 12 ore, starea este mult ameliorată, bolnavul se mobilizează, iar după 24 ore este complet restabilit motor. Glicemia crescută la internare a fost considerată urmarea ingerării unei cantităţi crescute de zahăr.

Cîteva cuvinte în plus, despre hipoglicemia la copilul diabetic totdeauna insulinodependent, la care tratamentul corect cu cele mai adecvate doze de insulină trebuie să se bucure şi de o mai mare atenţie. Din păcate copilul diabetic face multe accidente hipoglicemice. Faptul că boala urmează să evolueze zeci de ani, hipoglicemiile repetate pot să agraveze mult prognosticul „quod ad futurum" al acestor copii şi manifestările encefalopatiei posthipoglicemice cronice să-i facă inapţi de orice activitate, mult prea devreme. Simptomatologia hipoglicemiei în diverse stadii de gravitate îmbracă acelaşi tablou atît de polimorf al acestui accident, după cum am arătat, sursă de atîtea erori de diagnostic precoce. Simptomele hipoglicemiei sînt considerate drept tulburări de caracter sau crize de epilepsie. Însăşi starea de comă hipoglicemică este atît de diferită : copilul poate fi agitat cu hipersalivaţie, mioclonii, mişcări atetozice, iar alteori coma este profundă, fără alte semne neurologice, în afara unei areflexii tendinoase — Mallet, Labrune (191). Administrarea de urgenţă a glucozei hipertonice în doze suficiente, continuarea cu glucide per os, cînd aceasta a devenit posibil şi supravegherea ulterioară a copilului vor restabili echilibrul glicemic. În tratamentul hipoglicemiei copilului se acordă importanţă şi administrării de glucagon.

Se va căuta cu atenţie cauza care a determinat hipoglicemia, se va adapta insulinoterapia noii situaţii create, scăzînd doza dacă este necesar cu cîteva unităţi (2—4 u.i.), dar în nici un caz nu va fi suprimat tratamentul cu insulină al diabetului copilului sau tînărului, greşeală care ar duce la instalarea cetozei diabetice.

Şi la copii hipoglicemiile se pot manifesta printr-o simptomatologie infraclinică, evocată pentru medicul sau anturajul prevenit, prin modificări de caracter, dificultăţi intelectuale la şcoală, dimineaţa se scoală ca un automat, nu vorbeşte, hipoglicemia nocturnă poate fi tradusă prin coşmar.

Credem că încă nu se acordă semnificaţia reală gravităţii comei hipoglicemice şi această afirmaţie o bazăm pe faptul că de mai multe ori, serviciul de salvare sau aparţinătorii aduc la spital bolnavi în comă hipoglicemică văzuţi anterior de un medic, care a pus corect diagnosticul, dar care nu a aplicat imediat tratamentul corespunzător, mulţumindu-se să solicite serviciul de salvare, pentru internarea comatosului în spital.

Coma hipoglicemică trebuie considerată ca o mare urgenţă medicală, pentru motive pe care le voi expune în continuare şi tratată precoce cu doze suficiente de glucoză hipertonică (33%). Cantitatea de glucoză hipertonă este bine să fie de cel puţin 50 ml, iar uneori este necesar să se injecteze 200—300 ml.

De altfel, răspunsul pozitiv la injectarea glucozei este şi un element de certitudine a etiologiei comei respective. Se recomandă chiar ca glucoza

Scanned with OKEN Scanner

hipertonă să fie injectată de fiecare dată cînd cauza unei come nu a fost identificată — Boulin şi colaboratorii (41).

În nici un caz bolnavul nu va fi părăsit pînă nu şi-a recăpătat complet cunoştinţa mai ales atunci cînd coma hipoglicemică a fost provocată de insulină retard, fiindcă există pericolul recăderii.

Hipoglicemia marcată scade foarte mult capacitatea celulei nervoase de a utiliza oxigenul şi, dacă această hipoxie scade pînă la 10% faţă de normal şi persistă 10—15 minute, va determina leziuni nervoase ireversibile, urmate de sechele dintre cele mai grave sau de exitus. Creierul consumă o cantitate de oxigen de 30 de ori mai mare decît o masă musculară de greutate egală. Deşi în hipoglicemie, în mod obişnuit, există o saturaţie normală în O_2 a sîngelui şi un debit sanguin cerebral satisfăcător, rezultatele sînt exact aceleaşi ca atunci cînd există o disponibilitate mică în O_2 deoarece utilizarea deficientă de glucoză scade utilizarea O_2 de către creier — Williams (320). În hipoglicemiile severe diferenţele cerebrale arteriovenoase în glucoză şi diferenţele în O_2 sînt indici mai buni pentru a aprecia gravitatea hipoglicemiei, decît valorile glicemiei sanguine. După tratamentul comei hipoglicemice cu glucoză hipertonă intravenos în formele grave nivelul glicemiei poate fi crescut, în timp ce consumul de O_2 cerebral a fost găsit cu 25% mai scăzut decît normal.

Uneori după tratamentul comei hipoglicemice, cu toate că valorile glicemiei sînt crescute, bolnavul prezintă clinic semne de hipoglicemie, datorită faptului că modificările cerebrale, nu sînt aşa de rapid reversibile cum este valoarea glicemiei.

Iată un exemplu : Bolnava M.V., 66 ani, face o comă hipoglicemică gravă. După 200 ml glucoză 33% i.v. şi 500 ml glucoză 10% în perfuzie, glicemia este 320 mg%, dar bolnava rămîne încă inconştientă şi numai în 72 de ore a revenit treptat la nivelul de cunoştinţă anterior comei hipoglicemice.

De altfel, coma hipoglicemică lasă sechele la nivelul creierului care, chiar dacă nu au imediat corespondent clinic evident, după numeroase hipoglicemii se instalează o stare de demenţă precoce, iar alteori se poate instala o hemiplegie sau o epilepsie definitivă, aceasta din urmă prin iritaţia cerebrală determinată de un focar cicatriceal postnecrotic la nivelul cortexului. Asemenea situaţii se încadrează în encefalopatia posthipoglicemică cronică, în timp ce encefalopatia posthipoglicemică acută întruneşte manifestările cerebrale ale comei hipoglicemice.

Secvenţa semnelor hipoglicemiei a fost studiată cu grijă de Frostig, Himwich şi alţii, în cursul curei Sakel, arătîndu-se că există o strînsă legătură între starea clinică şi gradul de cuprindere progresivă a celor cinci arii diferite ale creierului, în ordine inversă cu filogeneza şi cerinţa de oxigen.

Reversibilitatea semnelor clinice se face invers apariţiei lor.

Redăm mai jos sistematizarea dinamică a simptomelor de hipoglicemie după Frostig, Himwich şi Fabrykant, modificată de Şofletea (294).

Scanned with OKEN Scanner

TABEL NR. 8

Simptomele fazelor hipoglicemice

Faza	Simptomele	Glicemia (valori aproximative)
1. Corticală (cerebrală şi cerebeloasă)	Cefalee, slăbiciune, iritabilitate, anxietate, disartrie, tremor, ataxie, frontocerebeloasă, diplopie tranzitorie, parastezii. Semne vegetative hipersimpaticotone: transpiraţie la faţă, gît şi palme, eritem, tahicardie, hipertensiune discretă, foame. Semne de suprimare funcţională corticală: obnubilare a conştiinţei, confuzie, somnolenţă.	60—50 mg%
2. Subcorticodiencefalică	Pierderea cunoştinţei, cu apariţia de mişcări dezordonate de tip subcortical: reacţii de apărare exagerate, bolnavul scuipă, se agită, geme. Semne vegetative: aceleaşi, dar mai accentuate decît în prima fază, midriază. Semne extrapiramidale: mioclonii, spasme musculare, grimase, bot de iepure. Semne piramidale: hiperreflexie osteotendinoasă, Babinski fugace. Semne de suprimare a inhibiţiei corticale: reflexul de apucare, reflexul de sugere, mişcări pendulare ale ochilor („de căutare"). Amnezie sau hipoamnezie lacunară, postaccesuală.	50—40 mg%
3. Mezencefalică	Comă cu dispariţia sensoriului şi a reacţiilor nociceptive: dispariţia reflexului de clipire la ameninţare, a reflexului pupilar la durere, a grimasei faciale la stimuli nociceptivi. Hipertonie, hiperreflexie osteo-tendinoasă, semnul Babinski, deviere conjugată a privirii. Semne de leziune ale perechii a III-a şi de bandeletă longitudinală posterioară: mioză, la început alternînd cu midriază, dispariţia reflexului fotomotor, divergenţa globilor oculari.	40—30 mg%
4. Mezencefalică pontină sau protuberanţială)	Comă cu rigiditate decerebrată, fenomenul Magnus şi Klein (rotarea pasivă şi forţată a capului produce extensia membrelor de pe partea în care s-a rotat bărbia şi flexia membrelor contralaterale), Babinski. Semne trigeminofaciale: dispariţia reflexului cornean.	20—30 mg%
5. Mielencefalică (bulbară)	Comă profundă cu Babinski. Semne de substanţă reticulată bulbară: hipotonie, hiporeflexie osteotendinoasă. Semne vegetative: miozis accentuat, bradicardie cu puls mic hipotensiune, hipotermie, stază venoasă şi tendinţă la colaps cu cianoza extremităţilor, respiraţie superficială şi rară sau respiraţie Kussmaul. Semne de nuclei motori bulbari: dispariţia reflexului de deglutiţie, de tuse.	Variabilă, de obicei scăzută

Scanned with OKEN Scanner

Şofletea (294) subliniază că schema separă oarecum artificial diferite nivele de integrare a activităţii nervoase superioare, întrucît diferitele structuri nervoase anatomo-funcţionale nu se comportă ca etaje suprapuse şi izolate ci ca nişte circuite complexe, realizînd o solidarizare a întregului nevrax. Utilizarea acestei scheme constă în posibilitatea de analiză dinamică a simptomelor. În dinamica hipoglicemiei nu este obligatorie parcurgerea celor cinci stadii, intervenţia factorilor compensatori endogeni sau administrarea de glucoză hipertonă poate limita evoluţia la stadiul I sau II, urmată de regresiunea simptomatologiei.

Dacă intervenţia terapeutică eficientă a survenit în timp util, fenomenele encefalopatiei hipoglicemice acute retrocedează ; în caz contrar, ele rămîn ireversibile în cadrul encefalopatiei posthipoglicemice cronice. De subliniat că gravitatea interesării cerebrale este accentuată la bolnavii care anterior accidentului prezentau un grad de hipoxie, aşa cum întîlnim în arterioscleroza cerebrală, teren pe care hipoglicemia are efecte negative mai marcate.

Exitusul datorat comei hipoglicemice este o realitate, chiar dacă nu este frecvent. Se întîlneşte mai ales la bolnavii în vîrstă, cu o stare generală deficitară, la diabetici mai tineri care prezintă deja neuropatie diabetică severă sau la cei la care coma hipoglicemică a fost descoperită tardiv (211). În asemenea cazuri, injecţiile cu glucoză hipertonă rămîn fără răspuns, instalîndu-se leziuni anoxice ireversibile (19, 41).

Prevenirea hipoglicemiei trebuie să rămînă o preocupare importantă a diabeticului, a familiei şi a medicului care îl tratează. Instruirea diabeticului şi a familiei este hotărîtoare pentru un tratament corect cu insulină, pentru a evita multiplele cauze hipoglicemiante din care unele au fost citate şi în lucrarea de faţă. Controlul zilnic al glicozuriei înaintea fiecărei injecţii cu insulină rămîne o măsură de protecţie importantă şi diabeticul sau aparţinătorii trebuie să-şi însuşească una din tehnicile de dozare calitativă sau semicantitativă a glicozuriei. Controlul periodic complex clinic şi biologic în cadrul centrelor antidiabetice sau, acolo unde acestea nu există, la serviciul de medicină internă al policlinicii teritoriale, poate descoperi precoce unele situaţii care, necorectate, ar putea antrena apariţia unei hipoglicemii în perioada imediat următoare. Evitarea unor doze nejustificat de mari de insulină în situaţia cînd se descoperă o stare de acidocetoză coincide cu evitarea unui accident hipoglicemic grav. Bolnava S.M., 17 ani, i se depistează un diabet zaharat cu acidocetoză la un spital rural. Se pune diagnosticul de : Diabet zaharat juvenil, stare precomatoasă şi i se administrează deodată 400 u.i. insulină obişnuită (250 u.i. insulină obişnuită intravenos şi 150 u.i. insulină obişnuită intramuscular), fiind apoi trimisă pentru internare în clinică unde ajunge după 3 ore în comă hipoglicemică profundă, dar a fost de mare ajutor că medicul a notat tratamentul aplicat, ceea ce a permis fixarea rapidă a diagnosticului de comă hipoglicemică.

Credem că este foarte util ca diabeticul care se tratează cu insulină şi derivaţi de sulfoniluree să aibă la el cîteva bucăţi de zahăr, pe care să le ingere la nevoie. De asemenea, la domiciliu este necesar ca un asemenea bolnav să aibă o seringă de 20 ml sterilă şi 20 fiole de glucoză 33%, pe

Scanned with OKEN Scanner

care să le poată administra medicul de circumscripţie sosit de urgenţă şi căruia nu i s-a comunicat despre ce este vorba. De altfel, este obligator ca în trusa medicului de circumscripţie să existe 5—6 fiole de glucoză 33%.

În plus, tichetele personale, care este bine să fie purtate în buletinul de identitate de diabeticii insulino sau sulfamidodependenţi, din care să reiasă că sînt diabetici şi fac tratament hipoglicemiant, ar ajuta medicii de la serviciile de urgenţă (salvare, spital) în lămurirea mai rapidă a unei stări comatoase. Bolnavilor din evidenţa noastră li s-au eliberat asemenea tichete.

Multiplele posibilităţi capabile să ducă la apariţia de hipoglicemie pînă la starea de comă, chiar la un diabetic în general bine controlat, ridică problema interzicerii exercitării unor profesiuni, care ar constitui un pericol pentru bolnav şi pentru colectivitate (mecanic de locomotivă, impiegat de mişcare, vatman, şofer de autobuz sau taximetru, pilot, muncitor pe acoperişuri sau stîlpi). Unele sporturi chiar ca amator sînt interzise : înotul în apă adîncă, alpinismul, motociclismul. Aceste cunoştinţe trebuie folosite şi la indicaţia care priveşte orientarea profesională a copilului diabetic sau în orientarea profesională a tînărului diabetic.

În ceea ce priveşte conducerea autoturismului propriu, problema este văzută diferit şi nu este reglementată oficial. Noi considerăm că este mai bine ca un diabetic insulinodependent, chiar cel care se tratează cu derivaţi de sulfoniluree să nu conducă autoturismul. „Prevederea este mama înţelepciunii". Dacă totuşi această indicaţie nu este respectată, bolnavului care trebuie să fie complet instruit despre eventualele riscuri, i se va recomanda în plus să conducă fără întrerupere cel mult 1—2 ore, după care se va odihni 15—30 de minute, în care timp va mînca 1—2 biscuiţi şi 1—2 mere.

INSULINOREZISTENŢA

Prin insulinorezistenţă trebuie înţeleasă rezistenţa la efectul hipoglicemiant al insulinei. S-a fixat drept criteriu pentru definirea insulinorezistenţei, necesarul unei doze zilnice de insulină mai mare de 200 u.i. — Berson şi Yalow (35, 227). Alţi autori consideră ca limită doza de 100 u.i. zilnic, iar Pfeiffer (241) afirmă că atunci cînd necesarul de insulină obişnuită este mai mare de 40—60 u.i. (cantitatea secretată de pancreas), există o insulinorezistenţă.

Cazurile care necesită peste 200 u.i. pe zi sînt foarte rare. Smelo — citat de Berson (35) — a adunat numai 54 asemenea cazuri. S-au descris şi cazuri care necesitau peste 5 000 u.i. pe zi — Tchobroutsky (298), 56 080 în 26 ore (153), sau 100 000 u.i. pe zi (280).

Insulinorezistenţa poate fi clasificată în :

— insulinorezistenţă primară (imunologică) şi

— insulinorezistenţă secundară (neimunologică).

a) **Insulinorezistenţa primară** (imunologică, adevărată) este definită de Chimènes ca situaţia în care necesarul zilnic de insulină este mai mare de 200 u.i., pentru o perioadă mai lungă de 48 de ore, în absenţa acidozei şi a oricărei alte cauze decelabile.

Berson şi Yalow (35) arată că toţi bolnavii trataţi cu insulină dezvoltă anticorpi circulanţi impotriva insulinei, dar concentraţia plasmatică a

Scanned with OKEN Scanner

acestor anticorpi de obicei este foarte scăzută și nu poate fi evidențiată decît prin tehnici foarte sensibile. Insulinorezistența evidentă clinic este rară, respectiv atunci cînd se produc concentrații foarte mari de anticorpi, dar se susține că există și o insulinorezistență subclinică la majoritatea diabeticilor care se tratează cu insulină, fapt care ar explica lipsa de răspuns a acestor pacienți la doze mici de insulină.

Insulinorezistența primară este de fapt foarte rară, 1‰ după o statistică a clinicii Joslin (139) și de multe ori se dovedește la un moment dat, că un caz de diabet zaharat considerat că prezintă o insulinorezistență primară,prin descoperirea cauzei care a determinat insulinorezistența, să se precizeze că de fapt este o insulinorezistență secundară.

Insulinorezistența primară (datorată unor factori imunologici), poate fi bănuită cînd există semne de alergie la insulină, cînd este vorba de un diabetic la care s-a întrerupt insulinoterapia și cînd nevoia de insulină nu diminuă spontan, cu toate că se efectuează un tratament optim în mediu spitalicesc.

Dacă valoarea anticorpilor este mai mare de 70%, este sigur vorba de o rezistență datorită unei etiologii imunologice.

Fankhauser și Corbat (109) studiind concentrația anticorpilor la diabeticii care se tratau cu insulină, au constatat că unii din aceștia aveau o cantitate de anticorpi sub 30% și nu exista în mod necesar o insulinorezistență. Cînd au constatat o concentrație de anticorpi între 30—50%, s-a găsit o diminuare a efectului inițial și o prelungire a efectului insulinei, prin faptul că după legarea inițială a insulinei de către anticorpi, urmează o disociere lentă a ei.

La subiecții cu insulinorezistență cauzată de anticorpi antiinsulinici, poate exista un efect retard al insulinei, care să determine o hipoglicemie datorită faptului că insulina legată de anticorpi nu este distrusă atît timp cît circulă în plasmă. În plus, dacă anticorpii sînt aproape saturați, o cantitate moderată de insulină suplimentară introdusă în plasmă rămîne liberă, păstrîndu-și proprietățile sale biologice. Se poate observa astfel o hipoglicemie brutală în plină perioadă de insulinorezistență. Acești bolnavi care necesită doze mari de insulină rămîn totuși sensibili la creșterea dozei de insulină și aceasta adesea în mod imprevizibil, ceea ce depinde mai mult de variațiile în modul de administrare și natura insulinoterapiei, decît de caracterele anticorpilor (298).

Pentru majoritatea diabeticilor tratați cu insulină, prezența anticorpilor nu comportă consecințe apreciabile asupra necesarului de insulină.

Diferența de comportament față de insulina de bou și de porc este obișnuit netă, dar studiul cantitativ arată că acest comportament pentru un caz dat, nu depinde neapărat de insulina injectată.

Andersen (5) a arătat că insulina bovină, în soluție neutră sau sub formă de protamin-insulină, produce o mai mare cantitate de anticorpi, comparativ cu insulina porcină.

Scanned with OKEN Scanner

Chimènes (66), referindu-se la necesitatea unor doze crescute de insulină la unii diabetici face cîteva precizări :

— nu există nici o relaţie între gravitatea diabetului şi dozele de insulină necesare pentru echilibrarea bolii : există diabetici perfect echilibraţi cu mai mult de 100 u.i. pe zi ;

— apariţia unei afecţiuni intercurente poate să ducă la creşterea masivă a dozelor de insulină, fără a se putea vorbi în acest caz de o insulinorezistenţă primitivă ;

— nu trebuie niciodată incriminată marca sau tipul de insulină întrebuinţată cînd trebuie să creştem dozele de insulină ; uneori, excepţional, pot fi incriminaţi aceşti factori.

b) **Insulinorezistenţa secundară (neimunologică)** este situaţia cînd cantitatea de insulină necesară pentru echilibrarea diabetului creşte în mod important, dintr-o altă cauză decît creşterea anticorpilor antiinsulinici. De fapt credem că se poate afirma că aproape fiecare diabetic care se tratează cu insulină prezintă un oarecare grad de insulinorezistenţă primară şi o cauză diversă poate agrava în măsură mai mare sau mai mică insulinorezistenţa.

Printre cauzele care pot determina o insulinorezistenţă secundară amintim :

— erori de regim şi îndeosebi de orar ;

— obezitatea, denutriţia ;

— erori în administrarea insulinei ;

— acidocetoza ;

— exerciţii fizice greşit repartizate sau neregulate ;

— evaluarea necorespunzătoare a pragului renal al glucozei ;

— absorbţia unor medicamente diabetogene ;

— endocrinopatie supraadăugată (Cushing, acromegalie, hipertiroidism, feocromocitom) ;

— influenţa ciclului menstrual ;

— lipodistrofia ;

— sarcina ;

— o infecţie (tbc. pulmonară, pielonefrită, abcese, furuncul) ;

— neuropatia digestivă ;

— hemocromatoza ;

— diabetul lipoatrofic ;

— intervenţie chirurgicală ;

— factori psihici defavorabili (atenţie, aceştia dau de obicei aşazisul diabet instabil).

Din cele relatate mai sus reiese evident cît de numeroase sînt cauzele care pot la un moment dat să crească necesarul de insulină şi în mod greşit să se aprecieze că este vorba de o insulinorezistenţă primară, imunologică, de fapt fiind vorba de o insulinorezistenţă secundară a cărei cauză trebuie identificată şi tratată.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL INSULINOREZISTENȚEI

Va fi, bineînțeles, etiologic, dacă a fost identificată cauza care a determinat insulinorezistența. Tchobroutsky (298) sistematizează astfel acest tratament :

1. Dacă este găsită o cauză neimunologică : acromegalie, hipercorticism, hipertiroidism, infecție cronică etc., aceasta va fi tratată.

2. Prezența anticorpilor antiinsulină este cauza unui oarecare număr de insulinorezistențe, dar existența anticorpilor antiinsulinici nu permite a înțelege și a justifica toate observațiile diabeticilor care primesc doze mari de insulină. Obezitatea, supraalimentația și administrarea nejustificată de doze ridicate de insulină sînt alte trei cauze importante, în afara episoadelor de cetoză sau de infecție severă.

3. Faptul că anticorpii antiinsulină reacționează în mod obișnuit mai puțin cu insulina de porc decît cu insulina de bou, permite să se explice de ce încercările terapeutice utilizînd insulina de porc au dat rezultate bune. Insulina de porc pură se va injecta la intervale scurte, ziua și noaptea, de exemplu Actrapid în fiecare oră sau la două ore. Insulinele de pește utilizate pentru o perioadă scurtă, s-au dovedit utile în tratamentul unor insulinorezistențe acute.

Se susține că tratamentul cu ACTH și corticosteroizi este cel mai eficace, dînd rezultate favorabile în mod constant (221, 280). Se va administra Prednison pînă la 100 mg pe zi, ceea ce pentru cîteva zile, poate face necesară o doză și mai mare de insulină. După 8—10 zile sau chiar mai curînd, se pot reduce dozele de insulină și paralel cele de Prednison. *ATENȚIE LA INSTALAREA EVENTUALĂ A HIPOGLICEMIEI.* Tratamentul cu corticosteroizi poate determina instalarea unei insulinosensibilități normale, alteori este necesar să se continue cu doze mici de Prednison (5—10 mg pe zi) timp de mai multe săptămîni.

5. În unele cazuri sulfamidele antidiabetice s-au dovedit eficace prin stimularea producerii de insulină endogenă restantă asupra căreia anticorpii nu sînt sau sînt foarte puțin activi.

6. Biguanidinele, despre care se afirmă că măresc acțiunea insulinei la nivelul țesuturilor periferice, au fost întrebuințate adesea cu rezultate apreciabile.

7. Mărirea dozelor de insulină se întrebuințează în mod obișnuit în tratamentul insulinorezistenței și rezultatele sînt eficace, dar uneori expune la pericolul hipoglicemiei.

8. S-a propus și utilizarea de EDTA și THAM (153).

Episoadele de insulinorezistență sînt aproape totdeauna tranzitorii, dar alteori starea de insulinorezistență poate dura cîțiva ani, fiind necesar să se administreze în continuare doze mari de insulină. Prepararea unei insuline care să-și păstreze efectul hormonal, dar care să nu reacționeze cu anticorpii, ar fi desigur rezolvarea cea mai fericită, cel puțin pentru insulinorezistențele imunologice.

Scanned with OKEN Scanner

TERAPIA ORALĂ A DIABETULUI ZAHARAT

Introducerea insulinei în tratamentul diabetului zaharat a reprezentat o etapă istorică, întrucît ea a permis diabeticilor insulinodependenţi să-şi desfăşoare activitatea psihică şi fizică zilnică, o medie de viaţă normală, copiilor diabetici să se dezvolte normal, să înveţe, să se joace, iar femeilor diabetice să aibă copii ; toate acestea cu sacrificiul uneia sau a mai multor injecţii zilnice.

Toate încercările făcute pînă în prezent de a prepara insulină care să se administreze oral au eşuat. Rezolvarea unei asemenea probleme, pe care o sperăm, ar constitui un progres imens, care ar consta atît din faptul că ar scăpa diabeticii insulinodependenţi de servitutea injecţiilor zilnice, cît şi din faptul că ar fi posibilă asigurarea unui echilibru metabolic satisfăcător, prin administrarea insulinei în mod adecvat secreţiei pancreatice.

Deocamdată, s-a reuşit descoperirea şi folosirea unor medicamente antidiabetice orale eficiente.

În istoria preparatelor antidiabetice orale, figurează întrebuinţarea unor produse extrase din vegetale, care ar avea un rol hipoglicemiant. În plus un asemenea efect a fost atribuit salicilaţilor (inclusiv aspirinei), dar nici unul din aceste medicamente nu a corectat în mod evident tulburarea metabolică din diabet — Ferguson (114).

În perioada 1920—1930, au existat încercări de a face tratamentul oral al diabetului zaharat cu syntalină A şi B, la care s-a renunţat din cauza unei eficacităţi inconstante, dar mai ales pentru fenomenele secundare grave.

În 1942, întîmplarea a făcut să se constate că un preparat care se administra oral pentru tratamentul febrei tifoide, provoacă hipoglicemie, uneori gravă, chiar mortală (236).

Cercetările experimentale care au urmat, între anii 1942—1946, au demonstrat acţiunea antidiabetică a unor preparate medicamentoase care se pot administra pe cale orală, iar din 1955, au fost introduse în practica clinică.

De atunci s-au sintetizat un număr foarte mare de antidiabetice orale, care se încadrează în două grupe :

— derivaţi de sulfoniluree şi pirimidină ;
— derivaţi de biguanidină.

Scanned with OKEN Scanner

Asemănarea structurală între sulfoniluree și biguanidine poate fi responsabilă de acțiunea comună antidiabetică, iar satisfacerea diferită a valențelor atomului de carbon median, ar putea să explice mecanismul intim diferit — Bîcleșeanu (39). Ele se deosebesc și în ceea ce privește sfera indicațiilor și efectelor secundare.

Speranțele inițiale că asemenea preparate ar fi utile tuturor diabeticilor n-au fost confirmate și în prezent, aproximativ 20% din diabetici rămîn în continuare dependenți de injecțiile cu insulină. Se afirmă astăzi că preparatele antidiabetice orale, corect folosite, sînt capabile să asigure un echilibru metabolic satisfăcător la cîteva milioane de diabetici, din care unii erau obligați să-și facă zilnic o doză mică sau mijlocie de insulină (20—40 u.i.) ; la alții este posibilă scăderea numărului de injecții sau a dozei zilnice de insulină printr-un tratament asociat (insulină + preparate orale).

Atunci cînd se fac referiri la medicația diabetului zaharat, prin termenii de hipoglicemiant și antidiabetic se înțelege de obicei același lucru. În această situație ne vom permite să folosim cînd termenul de hipoglicemiant cînd pe cel antidiabetic, dar mai ales pe acesta din urmă care este mai corect.

În timp ce derivații de sulfoniluree determină hipoglicemie atît la omul și animalul normal, cît și la diabetic, preparatele de biguanidină nu provoacă hipoglicemie la omul și animalul nediabetic (așa rezultă din imensa majoritate a lucrărilor). Astfel, acestea din urmă ar fi poate incorect să le numim medicamente hipoglicemiante și mai mulți autori au opinat pentru termenul de antidiabetice sau normoglicemiante.

Loubatières, în urma studiilor întreprinse încă din anul 1942, încearcă să dea o semnificație particulară noțiunii de „acțiune antidiabetică", prin care vrea să sublinieze, cu referire la sulfamidele hipoglicemiante, că acestea pot în anumite condiții experimentale sau spontane să rectifice semnificativ tulburarea metabolică, urmată de tendința reglării glicemiei către valorile normale. Această acțiune a atribuit-o efectului citotrof al acestor substanțe, cu referire atît la numărul celulelor beta ale endopancreasului cît și la hiperplazia lor. Derivații de biguanidină nu au acțiune betacitotrofă.

Ca referire general valabilă pentru toate preparatele antidiabetice, trebuie să subliniem că ele au indicații în tratamentul diabetului zaharat al adultului devenit manifest după 40 de ani și la care regimul alimentar singur nu este suficient. Menționăm că nici atunci nu se administrează în toate cazurile, deoarece așa cum am mai afirmat, este uneori posibil ca un diabet zaharat care s-a manifestat clinic după această vîrstă, să fie de tip juvenil, respectiv insulinodependent. În general, cu cît stadiul clinic al diabetului apare la o vîrstă mai înaintată, cu atît șansele unui tratament oral sînt mai mari.

În ceea ce privește alegerea unui medicament din grupa derivaților de sulfoniluree sau derivaților de biguanidină, atunci cînd medicația orală este justificată, este valabilă indicația : derivat de sulfoniluree la diabeticul cu greutate normală sau numai ușor crescută ; derivat de biguanidină la diabeticul obez.

Scanned with OKEN Scanner

Berger (32), vorbind despre criterii de eficienţă a preparatelor antidiabetice orale, menţionează : glicemia „à jeun“ sub 130 mg%, glicemia la o oră după masă sub 200 mg%, iar glicozuria de 24 de ore să nu depăşească 5 g. De asemenea, trebuie ca glicemia după amiază şi noaptea să nu ajungă la valori hipoglicemice.

Preparatele orale antidiabetice sînt nejustificate cînd nu sînt necesare şi ineficiente în tratamentul comei diabetice, în stările de acidocetoză, în injecţii, în diabetul infantil, în diabetul tînărului, respectiv în diabetul insulinodependent. A încerca un tratament oral antidiabetic la copilul şi adolescentul cu diabet zaharat, echivalează cu pierderea unui timp preţios în care s-ar putea obţine compensarea bolii cu insulină, înseamnă agravarea diabetului chiar pînă la comă hiperglicemică, în etiologia unei asemenea come intervenind astfel şi un important factor iatrogen. De multe ori am văzut diabetici cu dezechilibru metabolic marcat la care medicul suspendase insulinoterapia, înlocuind-o cu un antidiabetic oral cu nume mai răsunător (redul plus, glucopostin etc.) şi tot de multe ori, am văzut bolnavi tineri, între 25—30 ani, cu diabet zaharat recent depistat care sînt trataţi săptămîni întregi cu preparate antidiabetice orale, în ciuda faptului că glicemia „à jeun“ se menţine în jurul lui 250—300 mg% şi glicozuria de 24 ore, peste 40—50 grame.

Scanned with OKEN Scanner

DERIVAŢI DE SULFONILUREE

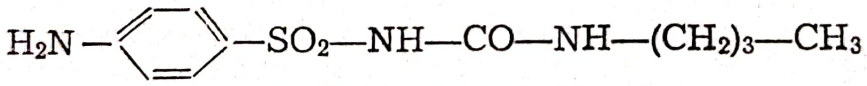
Problema folosirii derivaţilor de sulfoniluree în tratamentul diabetului zaharat datează din 1942, cînd Marcel Janbon în Franţa, administrînd para-aminobenzen-sulfamido-izopropil 2254 RP (PASIT) pentru tratamentul febrei tifoide, constată că acest preparat are o acţiune hipoglicemiantă. Concomitent acelaşi fapt îl constată la cîine A. Loubatières.

După 2254 RP au fost folosite şi alte preparate ca 2256 RP, 2259 RP, 2261 RP ca apoi să se înceapă folosirea în clinică, mai ales a preparatelor de BZ 55 şi D 860 ; ulterior lista acestora se îmbogăţeşte foarte mult.

Iniţial, preparatul antidiabetic oral folosit în clinică a fost carbutamidul (BZ 55) şi primele rezultate obţinute au fost comunicate la 7 octombrie 1955 de Fuchs, Bertram, Benfeldt, Otto, Achelis, Hardebeck, în Deutsche Medizinische Wochenschrift.

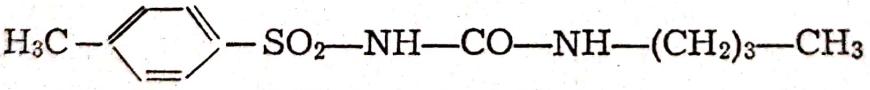
În ianuarie 1956, Bänder şi colaboratorii publică rezultatele obţinute cu tolbutamid (D 860).

Carbutamidul are în formula sau un grup NH_2 şi îşi merită numele de sulfamidă antidiabetică, avînd pe lîngă acţiunea antidiabetică şi una antibacteriană.



Carbutamid (BZ 55)

Gruparea NH_2 este înlocuită la tolbutamid cu un radical CH_3, deci începînd cu tolbutamidul nu se mai poate vorbi de sulfamide antidiabetice.



tolbutamid (D 860)

Ipoteza emisă de Young (1956), că acţiunea antidiabetică a primelor sulfamide antidiabetice ar putea fi legată de acţiunea lor antibacteriană, nu a fost confirmată.

De la primele lucrări şi de la primele două preparate s-au scris mii de lucrări în această problemă şi s-au sintetizat multe substanţe cu structură similară (174). Ingeniozitatea chimiştilor şi farmacologilor s-a exercitat în scopul descoperirii unor produse din ce în ce mai bine tolerate şi cu cît mai puţine efecte toxice — Ferret (113).

Scanned with OKEN Scanner

În tabelul Nr. 15 sînt trecute majoritatea preparatelor antidiabetice orale de tip sulfoniluree.

TABEL NR. 15

Preparate antidiabetice orale din grupa derivaţilor de sulfoniluree şi pirimidină — după Deuil (completat).

Denumirea	Denumirea comercială
Carbutamid BZ 55	Invenol, Nadisan, Glucidoral, Oranil, Orabet, Glibutamid, Diabetin, Midosal, Glucofren, Catanil, Inbuton, Antisucrin
Tolbutamid D 860	Tolbutamid *, Rastinon, Artosin, Dolipol, Tolgilbutamid, Orinase, Diabuton, Toluvan, Tolnin, Neobelin
Clorpropamid P 607	Diabinese, Meldian, Oradian, Diabetabo, Mellinase, Diabetoral
Metahexamid S 1600	Euglycin, Glyhexylamid, Izodian, Melanes
Tolcyclamid K 386	Cicloral *, Diaboral, Diaborale
Acetohexamid	Dymelor
Glybuthiazol	Glipasol
Glycodiazin	Redul, Gondafon, Glyconormol
Tolazamide	Tolinase, Tolanase, Norglycin
Glibenclamid	Daonil, Euglucon, Euglucan
RO 6-4563	

* Produsele se folosesc la noi în ţară.

MECANISMUL DE ACŢIUNE AL DERIVAŢILOR DE SULFONILUREE

S-au efectuat numeroase studii pentru a preciza modul de acţiune al derivaţilor de sulfoniluree, dar după 29 de ani de la descoperirea primei sulfamide antidiabetice şi după 16 ani de la introducerea lor în terapia diabetului, discuţiile privind mecanismul de acţiune rămîn actuale — Creutzfeldt (74).

În orice caz, pentru a cunoaşte modul de acţiune al unei substanţe, inclusiv a derivaţilor de sulfoniluree este necesar studiul farmacokinetic

Scanned with OKEN Scanner

prin cunoaşterea aprofundată a kineticii absorbţiei, distribuţiei, metabolismului şi excreţiei medicamentului.

Cele mai multe din concluziile cercetărilor experimentale efectuate între anii 1942—1946 şi prezentate de Loubatières (173) în teza sa, pentru a obţine gradul de doctor în ştiinţe naturale la Montpellier, au rămas în general valabile pînă astăzi.

Loubatières (173) a fost primul care a constatat că efectul hipoglicemiant al acestor substanţe se datorează în primul rînd acţiunii stimulatoare pe care ele o exercită asupra aparatului insulino-secretor al pancreasului. Multe alte publicaţii ulterioare ale lui Loubatières (174, 175, 176, 177, 178) şi ale altora (158) insistă asupra acestui fapt.

Pancreasul are un rol central în modul de acţiune al derivaţilor de sulfoniluree, care sînt hipoglicemiante la animalul normal, dar inactive la animalul complet pancreatectomizat. Un mic fragment din pancreasul normal, reprezentînd a zecea parte sau mai puţin, conţinînd insule normale, este suficient pentru ca derivaţii de sulfoniluree să-şi exercite activitatea lor hipoglicemiantă (179).

Loubatières referă două situaţii, cînd dorind să demonstreze lipsa acţiunii hipoglicemiante a sulfonilureei la cîinele cu pancreatectomie totală, după administrarea de sulfoniluree a apărut totuşi hipoglicemia. Foarte intrigat, a trecut la sacrificarea animalelor şi a constatat la unul din cîini, un mic rest de pancreas în potcoava duodenală şi la altul, un pancreas aberant.

Loubatières afirmă că derivaţii de sulfoniluree sînt capabili, în cazuri favorabile, să vindece diabetul zaharat uşor metaaloxanic sau metahipofizar. La iepurii de casă care au diabet aloxanic sever, compuşii de sulfoniluree nu exercită nici o acţiune hipoglicemiantă, în timp ce la animalul incomplet aloxanizat se poate produce o hipoglicemie semnificativă.

După administrarea prelungită de sulfoniluree la iepure, se produce o hipertrofie a insulelor lui Langerhans şi neoformaţie insulară, fapt care a determinat ca derivaţii de sulfoniluree să fie consideraţi că au şi o acţiune betacitotrofă, pe lîngă acţiunea betacitotropă.

Loubatières insistă şi în ultimele lucrări (191) asupra acestei acţiuni beta citotrofice şi antidiabetice a sulfonamidelor hipoglicemiante, prin stimularea neogenezei de celule beta pe seama celulelor centroacinoase, neendocrine (179), (180). El a constatat creşterea în volum şi în greutate a insulelor Langerhans.

Faptul că derivaţii de sulfoniluree determină secreţia de insulină nu mai este azi contestat. Proba cea mai simplă constă în faptul că celulele beta ale şobolanului prezintă degranulaţii după tratament cu derivaţi de sulfoniluree timp de trei zile — Creutzfeldt (74), Loubatières (175). Degranularea celulelor beta este un element de certitudine pentru acţiunea acestor preparate la nivelul celulei beta pancreatice.

Sulfamidele hipoglicemiante administrate pe o perioadă adecvată pentru degranularea celulelor beta, par să diminue conţinutul lor în glucozo-6-fosfatază. Inhibarea activităţii acestei enzime la nivelul celulelor beta, după administrare cronică de sulfoniluree, poate să constituie mecanismul pancreatic de acţiune al acestor agenţi — Bîcleşeanu (39).

Scanned with OKEN Scanner

Sînt autori care au susţinut că administrarea prelungită a compuşilor de sulfoniluree epuizează complet celulele beta de conţinutul lor în insulină — Gajdos (118), dar alţii contestă o asemenea eventualitate, care se pare că nu a fost confirmată de cei peste 15 ani de terapie cu sulfoniluree.

Lacy (151) constată experimental, după administrare de derivaţi de sulfoniluree, scăderea cantităţii de insulină pancreatică şi creşterea activităţii insulinice plasmatice (ILA) în sîngele din vena pancreatică.

Malins (192) afirma că a rămas încă neelucidat faptul dacă efectul betacitotrop este singura cale de a produce hipoglicemie şi dacă derivaţii de sulfoniluree stimulează producerea de insulină, ipoteză confirmată de unele cercetări recente.

S-a emis şi ipoteza că derivaţii de sulfoniluree ar transforma proinsulina sau alţi precursori în insulină activă — Butterfield (54).

Administrarea de doze mici de sulfoniluree în artera pancreatică determină hipoglicemie în timp ce sulfamidemia generală era coborîtă.

Injecţia de doze slabe în soluţie sodică în capătul glandular al canalului pancreatic principal produce hipoglicemie accentuată.

Experienţe mai recente făcute pe pancreas de şobolan izolat şi perfuzat, demonstrează că sulfamidele hipoglicemiante sînt capabile să stimuleze celulele beta fără prezenţa glucozei în mediul de perfuzie. Totuşi, există un sinergism între efectul glucozei şi cel al tolbutamidului ; administrarea lor concomitentă determină o secreţie mai rapidă şi în cantitate mai mare de insulină pe unitatea de timp.

Loubatières a demonstrat secreţia insulinei indusă de sulfoniluree şi efectuînd o anastomoză vasculară între vena pancreaticoduodenală a unui cîine donator tratat cu medicamentul respectiv şi vena jugulară a unui cîine receptor care avea un diabet aloxanic.

Dérot (95), referindu-se la mecanismul de acţiune al derivaţilor de sulfoniluree în cazul bolnavilor cu diabet zaharat sulfamido-sensibil, afirmă că ar exista în asemenea cazuri „o pareză“ a insulinosecreţiei reductibilă prin aceste preparate. Ar exista o tulburare funcţională a insulinosecreţiei datorată unei modificări patologice a constituţiei sau permeabilităţii membranei celulelor beta, insulinosecretoare.

Pfeiffer (240) consideră că derivaţii de sulfoniluree eliberează rezervele de insulină existente dar neutilizate.

S-au făcut o serie de observaţii la unele din rezultatele cercetărilor experimentale şi s-a pus problema ca aceste rezultate să fie considerate identice la om. Astfel, după administrarea de sulfoniluree, Marble afirmă că nu constată o îmbunătăţire a utilizării periferice a glucozei (85), ca şi Oakley (223).

Faptul că derivaţii de sulfoniluree nu determină o diferenţă sensibilă a glicemiei arteriovenoase, nici mărirea utilizării periferice a glucozei, nici creşterea măsurabilă a lipogenezei, a determinat afirmaţia că aceste preparate nu au o acţiune periferică.

Duncan şi Baird, în anul 1960, după un studiu deosebit, confirmă concluziile lui Loubatières, constatînd că :

Scanned with OKEN Scanner

— după administrarea de sulfoniluree apare o descreştere a granulaţiilor din celulele beta şi scăderea conţinutului în insulină al pancreasului ;

— injectarea derivaţilor de sulfoniluree în artera pancreatică a cîinilor produce o scădere mai accentuată a glicemiei în comparaţie cu aceea observată după injectarea sulfonilureelor în vasele periferice ;

— perfuzia pancreasului cu sulfoniluree duce la eliberarea de insulină ;

— efectul hipoglicemiant nu se produce la animalul pancreatectomizat.

Nici una din glandele endocrine, cu excepţia pancreasului, nu este necesară pentru ca acţiunea hipoglicemiantă să se manifeste.

Acţiunea hipoglicemiantă se manifestă la cîinele privat succesiv de suprarenale, tiroidă, paratiroidă, testiculi şi hipofiză. Dacă hipoglicemia este în curs de producere la animalul astfel preparat, pancreatectomia o întrerupe şi apar simptomele diabetului. Pancreasul este deci indispensabil pentru a se produce hipoglicemia la animalul privat de alte glande endocrine.

Hipofizectomia totală sau suprarenalectomia totală cresc, la cîine, sensibilitatea la acţiunea hipoglicemiantă a acestor preparate. Administrarea de corticoizi reduce sensibilitatea animalelor suprarenalectomizate.

Sistemul nervos extrapancreatic nu este necesar pentru activitatea hipoglicemică (175). Distrucţia diencefalului şi a tuturor centrilor nervoşi superiori situaţi în lobii frontali la limita posterioară a tuberculilor quadrigemeni posteriori precum şi secţiunea celor doi nervi pneumogastrici, n[illegible] a împiedicat producerea hipoglicemiei de către 2254 RP la cîine.

Lucrările ulterioare întreprinse pentru studiul mecanismului de acţiune al derivaţilor de sulfoniluree, au stabilit că aceste substanţe au o acţiune mai complexă, care nu este exclusivă la nivel pancreatic, fără să se poată încă preciza, dacă acţiunea extrapancreatică este sau nu secundară secreţiei insulinei.

Oakley (223) consideră că există trei căi principale prin care compuşii de sulfoniluree pot să-şi exercite acţiunea lor hipoglicemiantă :

1. Activarea procesului de eliberare a insulinei.

2. Reducerea producţiei de glucoză hepatică prin :

— stimularea procesului de depunere a glucozei hepatice, mărirea sintezei glicogenului hepatic ;

— reducerea procesului de eliberare a glucozei hepatice (inhibiţie a glicogenolizei).

3. Potenţializarea activităţii insulinei.

A. Cea mai acceptată dintre multiplele ipoteze asupra acţiunii hipoglicemiante a compuşilor de sulfoniluree, rămîne aceea că aceştia activează eliberarea insulinei din celulele beta, ale endopancreasului ; au fost prezentate anterior argumentele care susţin această ipoteză.

B. Derivaţii de sulfoniluree exercită la nivelul ficatului o acţiune glicogenopexică şi diminuă secreţia hepatică de glucoză (235, 282).

Scanned with OKEN Scanner

Sub acţiunea acestor substanţe se observă o creştere a încorporării glucozei C^{14} în glicogenul hepatic şi o diminuare a transformării fructozei în glucoză.

Bîcleşeanu (39) afirmă că la nivel hepatic sulfamidele hipoglicemiante acţionează indirect prin intermediul insulinei. În funcţie de nivelul glicemiei se stabileşte un sistem de regim dirijat care este capabil să regleze influxul glucozei prin formarea de glucozo-6-fosfat, iar refluxul este dependent de enzima glucozo-6-fosfatază (39).

Butterfield (54) constată depunerea glicogenului hepatic, dar nu poate afirma că tolbutamidul ar bloca în vreun fel acţiunea glucagonului sau a activităţii glucozo-6-fosfatazei.

Faptul că efectul hipoglicemiant după sulfoniluree s-a constatat atît la animalul hepatectomizat perfuzat cu glucoză cît şi în caz de anastomoză porto-cavă, pledează pentru concepţia că modificările atribuite unor factori hepatici locali (enzime, hormoni) sînt secundare creşterii secreţiei de insulină.

C. S-a susţinut de unii autori că derivaţi de sulfoniluree ar potenţa acţiunea insulinei prin mecanisme diferite : inhibarea insulinazei, inactivarea unor hormoni antagonişti insulinei (somatotrop, glucagon), desfacerea insulinei legate de globină.

D. S-a considerat iniţial că preparatele de tip BZ 55 şi D 860 ar inhiba insulinaza hepatică (Mirski) şi ar produce o inhibiţie a secreţiei de glucagon de către celulele alfa ale pancreasului endocrin. Aceste acţiuni nu mai sînt admise azi.

E. S-a considerat de asemenea de Antoniades că la diabetic insulina endogenă ar fi inactivată de ficat, pierzînd acţiunea sa hipoglicemiantă, dar conservînd-o pe cea lipogenică. Această inactivare parţială ar fi consecutivă legăturii insulinei la nivelul celulei hepatice cu o proteină sau o globulină anormală. Derivaţii de sulfoniluree s-ar opune acestei legături (85, 113).

F. S-a susţinut că derivaţii de sulfoniluree au capacitatea de a desface insulina de complexele proteice cu greutate mare, cu condiţia ca raportul insulină/proteină să nu depăşească valoarea 1/5. Nu este exclusă nici posibilitatea ca odată cu eliberarea insulinei din complexe, derivaţii de sulfoniluree să elibereze şi grupările SH. Această proprietate de a acţiona asupra insulinei depozitate sau a celei legate, confirmă proprietatea insulinotropă (39).

G. O serie de cercetări au demonstrat o acţiune hipoglicemiantă a derivaţilor de sulfoniluree prin activarea insulinei existente, chiar în absenţa celulelor beta ale insulelor pancreatice (189).

Chabot şi colaboratorii (65) constată la sănătoşi că tolbutamidul administrat oral provoacă hipoglicemie, fără să stimuleze celulele beta.

Scanned with OKEN Scanner

H. Lubetzki şi colaboratorii (184), în urma studiilor efectuate cu carbutamid administrat timp de trei luni, constată o ameliorare a toleranţei glucidice fără creşterea insulinemiei, pancreasul devenind mai reactiv la stimularea cu glucoză. Ar exista la o activitate imunologică egală o mai bună eficacitate hipoglicemiantă a insulinei secretate.

Rau şi colaboratorii (254) au constatat un efect mai intens al glucozei asupra secreţiei de insulină după tolbutamid, glibenclamid şi carbutamid.

I. Studiul in vivo al AGL-ului relevă că derivaţii de sulfoniluree se comportă ca veritabili agenţi antilipolitici, efect care este considerat ca secundar eliberării de insulină (39).

Într-un studiu experimental recent întreprins de dr. Cornelia Bîcleşeanu, sub conducerea prof. dr. doc. I. Manta, la I.M.F. Cluj (39), asupra modificărilor enzimatice determinate de acţiunea medicaţiei antidiabetice şi mai ales a derivaţilor de sulfoniluree, s-a ajuns la o serie de concluzii, printre care :

— derivaţii de sulfoniluree exercită, la nivelul enzimelor hepatice şi a unor metaboliţi, acţiuni specifice şi diferenţiate de cele manifestate de insulină ;

— intervenţia derivaţilor de sulfoniluree este predominantă la nivelul metabolismului glucozo-6-fosfatului. Glucozo-6-fosfataza, enzimă glucosensibilă este reprimată de cataboliţii glucozei, contribuind la creşterea glucozo-6-fosfatului intracelular, care declanşează secreţia de insulină, paralel cu inhibarea activităţii enzimei produsă prin acumularea unor cantităţi mari din acest catabolit ;

— creşterea glicogenului hepatic se datoreşte frînării glicogenolizei şi eliberării glucozei prin inhibarea hepatică a glucozo-6-fosfatazei şi creşterii captării glucozei prin activarea hexokinazei ;

— în metabolismul glucidic, derivaţii de sulfoniluree activează procesele oxidative, diminuînd produşii finali ai catabolismului anaerob şi crescînd nivelul citratului citoplasmatic, probabil prin stimularea difuziunii lor de la nivelul mitocondrial, datorită activării sistemului enzimatic de clivare eliberat de inhibarea exercitată de AGL ;

— creşterea enzimelor cheie din glicoliză s-ar datora unei activări sub efectul scăderii AGL-ului ;

— mărirea activităţii succindehidrogenazelor şi citocromoxidazelor este interpretată ca o acţiune de compensare a etapelor din ciclul citric şi lanţul oxidoreductor, care sînt deficitare în diabet ;

— este activat şuntul pentozofosfatic considerat prevalent celorlalte căi deschise metabolismului glucozo-6-fosfatului, explicînd creşterea sintezei de acizi graşi la nivel tisular ;

— scade ATP-ul ca expresie a stimulării sintezelor energo-dependente antrenate de diabet ;

— acţiunea la nivelul metabolismului proteic, constă în creşterea nivelului de acizi nucleici şi scăderii ATP-ului, datorită inducţiei sintezei proteinenzimelor, fără consum energetic.

Scanned with OKEN Scanner

INDICAȚIILE DERIVAȚILOR DE SULFONILUREE ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

Vom începe această problemă prin a sublinia că un asemenea tratament nu este indicat bolnavilor de diabet zaharat la care se poate obține echilibrul metabolic numai cu ajutorul regimului alimentar. Berger (32) afirmă că la un diabetic care are o glicemie „à jeun" sub 110 mg% și o glicemie la o oră după masa de prînz sub 160 mg%, nu este indicat nici un tratament antidiabetic, iar în ceea ce ne privește n-am procedat niciodată altfel.

Admițîndu-se modul de acțiune al derivaților de sulfoniluree, susținut de Loubatières și confirmat de marea majoritate a cercetătorilor rezultă că aceste medicamente au valoare terapeutică numai la acei diabetici al căror țesut insular este capabil încă să producă insulină — Oakley (223).

Derivații de sulfoniluree sînt indicați la diabeticii a căror boală a debutat clinic după 40 de ani, cînd aceștia au o greutate apropiată de cea ideală, cînd au o formă clinică de diabet zaharat de gravitate medie, respectiv necesarul de insulină obișnuită nu ar depăși aproximativ 30—40 u.i. pe zi.

Succesul terapiei orale este cu atît mai mare cu cît cantitatea de insulină necesară pentru compensarea diabetului zaharat (dacă s-ar folosi insulină) este mai mică.

Niculescu și colaboratorii (222) au prezentat unele cazuri care necesitau 80 u.i. insulină pe zi și care au beneficiat în exclusivitate de terapie orală, (ceea ce după noi este excepțional) și se ridică o serie de întrebări : Era necesară această doză de insulină pentru tratamentul cronic al diabetului ? Cît timp a beneficiat diabeticul respectiv de terapia orală ?

Nu există relație absolută între vechimea diabetului și răspunsul la terapia orală, dar cu cît diabetul are un debut clinic mai recent, cu atît șansele de răspuns pozitiv sînt mai mari. Aceasta nu înseamnă că tratamentul oral nu va fi încercat pentru motivul că diabetul este prea vechi.

Mai mulți autori, printre care și Ghenes (121) consideră că la diabeticii care în antecedente au avut o stare de cetoză, sînt contraindicate preparatele orale. Aceasta nu este totdeauna așa. Astfel și în cazul în care un diabet zaharat a fost depistat în stare de cetoză, după un tratament inițial cu insulină se poate obține o ameliorare evidentă, care permite apoi trecerea la preparate orale capabile să asigure un tratament eficient pentru tot restul vieții.

Desigur că atunci cînd un diabetic are repetate stări de cetoză, aceasta înseamnă de obicei un diabet insulinodependent și deci medicația antidiabetică, orală (deci și derivații de sulfoniluree) este contraindicată.

Sînt autori care au susținut că au obținut rezultate durabile cu derivați de sulfoniluree și la diabetici tineri între 15—30 ani în proporție de aproximativ 20%. Astfel Mirouze (212), Vogralic (313), raportează cîteva cazuri de rezultate favorabile la diabetici tineri după tratament cu clorpropamid asociat sau nu cu metformin (glucophage), considerînd că și

Scanned with OKEN Scanner

rezultatele tranzitorii sînt bine venite, ele neinfluențînd necesarul ulterior al insulinei.

În ceea ce ne privește, după cum am mai afirmat, credem că în stadiul actual, asemenea rezultate sînt excepționale și noi nu le-am constatat. Am văzut de mai multe ori diabetici tineri cărora li se indicase un astfel de tratament și care, atunci cînd au fost obligați după cîteva săptămîni, să reia insulinoterapia, au necesitat doze mai mari și eventual o injecție în plus.

Pentru aceasta, nu considerăm justificat tratamentul cu derivați de sulfoniluree la diabeticii tineri.

Lestradet (160, 161), studiind în 1957, folosul pe care derivații de sulfoniluree îl aduc copiilor diabetici, arată că insulina rămîne la ora actuală tratamentul de bază al diabetului copilului. Și această afirmație noi o considerăm că rămîne valabilă și astăzi, fără nici o modificare.

În unele cazuri de insulinorezistență, cu ajutorul derivaților de sulfoniluree s-au obținut rezultate favorabile. Această a fost explicată prin faptul că insulina secretată de celulele beta, după stimulul exercitat de sulfoniluree, este activă, neexistînd în organism anticorpi antiinsulină umană — Barret și Boshell (17^a).

În practica de fiecare zi a tratamentului diabetului zaharat alegerea unui derivat de sulfoniluree poate fi ușurată de două teste :

a) toleranța la glucide ;

b) testul cu tolbutamid per oral.

a) Se calculează toleranța la glucide a bolnavului respectiv și dacă aceasta este între 100—150 g/24 ore, se poate spera un efect favorabil al derivaților de sulfoniluree, atunci cînd pentru considerentele afirmate anterior, asemenea preparate au prima indicație.

b) Testul cu tolbutamid per oral s-a efectuat diferit de-a lungul anilor — Egorov (105). Noi îl facem astfel : se administrează oral bolnavului hiperglicemic dimineața „à jeun“ 3 g de tolbutamid. Se recoltează sînge capilar pentru determinarea glicemiei la 4 ore și dacă glicemia va scădea sub 120 mg%, considerăm că diabeticul respectiv este sulfamidosensibil. Noi considerăm util acest test pe care-l facem cu tolbutamid sau cicloral (25). Vom ține seamă de faptul că într-un număr redus de cazuri (aproximativ 10%), este posibilă o neconcordanță între rezultatul testului și rezultatul tratamentului, ceea ce ne obligă la o supraveghere atentă în primele 7—10 zile de la introducerea derivaților de sulfoniluree.

Un asemenea test poate fi folosit și pentru bolnavii insulinodependenți care insistă să fie tratați „cu tablete“ și cărora li se poate astfel demonstra că asemenea preparate sînt ineficiente pentru tratamentul bolii lor.

Desigur că un asemenea test negativ la un moment dat, ar fi posibil să devină pozitiv după reechilibrarea cu insulină, după refacerea funcțională a pancreasului, după ce diabeticul subponderal s-a apropiat de greutatea ideală.

Scanned with OKEN Scanner

TEHNICA TRATAMENTULUI CU DERIVAȚI DE SULFONILUREE

Alegerea preparatului de sulfoniluree și a dozei inițiale este o problemă legată de preparatul care este la dispoziția bolnavului în mod obișnuit. A schimba prea frecvent un preparat eficient, pe care-l avem în permanență, cu unul nou, dar din care avem o doză limitată, nu este în avantajul echilibrului metabolic al bolnavului respectiv.

Recomandăm ca inițial, în condițiile noastre actuale de aprovizionare cu antidiabetice orale, cînd sînt indicați derivații de sulfoniluree, să începem cu tolbutamid sau cicloral. Dacă nu vom obține un rezultat satisfăcător vom apela la clorpropamid sau glibenclamid.

Desigur că atunci cînd un alt preparat de sulfoniluree și mai activ ne va sta larg la dispoziție în viitor, vom începe tratamentul cu preparatul respectiv, preferîndu-l totdeauna pe cel mai activ, cu mai puține efecte secundare și mai puțin costisitor.

Doza de sulfoniluree va fi în concordanță cu gravitatea tulburării metabolismului glucidic și cu activitatea preparatului.

Pancreasul nu poate suferi o stimulare permanentă și prelungită cu sulfoniluree ; după o stimulare de cîteva ore, urmează o perioadă refractară de 8—12 ore, în timpul căreia orice nouă stimulare este ineficientă și poate fi nocivă (113). De aceea sînt recomandate doze la intervale de 8, 12 sau 24 ore, în raport cu timpul de înjumătățire al preparatului folosit.

Tehnica tratamentului cu derivați de sulfoniluree este diferită, în funcție de existența uneia din următoarele situații :

1) bolnav de diabet zaharat recent depistat, în stadiul manifest, cu indicație pentru terapie orală cu sulfoniluree ;

2) bolnav de diabet zaharat care face zilnic o doză mică sau mijlocie de insulină și care se apreciază că ar putea beneficia de terapia orală cu sulfoniluree.

1) La un diabetic care are o glicemie „à jeun“ sub 200 mg% și o glicozurie sub 30 grame în 24 de ore, se poate începe cu 3 g tolbutamid (de 3 ori cîte 1 gram la 8 ore), în timp ce la un alt diabetic cu o glicozurie de 10 g/24 ore, poate să fie suficientă doza inițială de 1 g în 24 ore (cîte un comprimat la 12 ore). Doza maximă administrată inițial se dă în primele 2—3 zile, iar apoi se scade progresiv pînă la doza de întreținere, care diferă de la caz la caz și care în general este între 1 și 4 comprimate pe zi pentru tolbutamid și cicloral, de 1—2 comprimate pentru clorpropamid, de 1/2—2 comprimate pentru daonil etc.

Sînt autori ca Fernet (113), Ferguson (114), care recomandă ca tratamentul cu derivați de sulfoniluree (tolbutamid, clorpropamid) să înceapă cu doze progresive ; să se administreze de exemplu 0,5 g tolbutamid dimineața și 0,5 g tolbutamid seara sau 0,250 g clorpropamid dimineața și în raport cu rezultatul obținut să se stabilească doza de întreținere. Noi nu sîntem partizanii unei asemenea tehnici.

Dacă se recomandă tratamentul cu daonil, dată fiind activitatea lui hipoglicemiantă mai puternică, este necesar să se înceapă cu un comprimat de 5 mg pe zi, cînd glicemia „à jeun“ este peste 200 mg% și glicozuria de

Scanned with OKEN Scanner

24 ore peste 30 g și cu jumătate de comprimat pe zi cînd valorile glicemiei și glicozuriei sînt mai mici decît cele amintite anterior.

Metoda începerii cu doze inițial mai mari are avantajul că se cîștigă timp, se asigură mai repede echilibrarea, scad zilele de spitalizare, dar crește riscul hipoglicemiei, ceea ce impune un control atent al bolnavului, iar acesta nu se poate face în mod corespunzător decît în spital. De aceea susținem pentru motive multiple, toate în interesul bolnavului, că orice diabetic nou depistat este foarte necesar să fie spitalizat.

Ca principiu general, în ceea ce privește posologia, ea nu poate să fie conformă unei anumite scheme rigide, ci va fi adaptată fiecărui caz în parte, în scopul de a obține valori ale glicemiei și glicozuriei apropiate de cele fiziologice. Se va da totdeauna cea mai mică doză capabilă să asigure un tratament corespunzător (222).

În ceea ce privește doza de preparat sulfonilureic capabilă să-și exercite acțiunea hipoglicemiantă, trebuie știut că există un nivel sanguin optim pentru fiecare drog și care este destul de constant. Mărirea dozei peste acest nivel nu crește efectul hipoglicemic, ci crește numai riscul efectelor toxice.

Doza zilnică maximă a derivaților de sulfoniluree este următoarea :

— carbutamid — 1 g/zi ;
— tolbutamid — 3 g/zi ;
— clorpropamid — 0,5 g/zi ;
— glibenclamid — 15 mg/zi ;
— acetohexamid — 1,5 g/zi.

Răspunsul pozitiv, respectiv echilibrarea tulburării metabolismului glucidic, este în general destul de prompt și nu avem impresia că un asemenea efect hipoglicemiant trebuie așteptat săptămîni de zile. Dacă efectul cu doze corespunzătoare în cadrul unui regim alimentar controlat nu este obținut în primele 3—4 zile, el nu va fi obținut nici ulterior și se impune completarea sau schimbarea unui asemenea tratament.

2) În asemenea cazuri se recomandă o atitudine diferențiată în raport cu necesarul anterior de insulină. Nu există o relație precisă între necesarul de insulină pentru echilibrarea diabetului zaharat și doza de derivați de sulfoniluree.

Cînd doza de insulină a fost în jurul a 20—30 u.i. pe zi, se poate suspenda această doză și se vor administra 2—3 g de tolbutamid în doze fracționate timp de 2—3 zile (dacă nu apare hipoglicemie) și dacă echilibrul diabetului este obținut se scade doza progresiv cu un comprimat de tolbutamid (0,5 g) pînă la stabilirea dozei de întreținere.

Cînd doza de insulină era mai mare de 30 u.i. pe zi și era repartizată în două injecții (de exemplu 20 u.i. insulină intermediară sau retard dimineața și 12 u.i. insulină seara), inițial se va înlocui doza de insulină de seară cu 1 g tolbutamid și se va urmări glicozuria fracționată. Dacă se obține un rezultat satisfăcător, se va înlocui și doza de insulină de dimineață cu 1,5—2 g tolbutamid administrată fracționat (2 comprimate dimineața, 2 comprimate la prînz și 1—2 comprimate seara).

Scanned with OKEN Scanner

Un alt exemplu : un bolnav de diabet, cu greutate ideală, a fost echilibrat cu trei injecţii de insulină obişnuită zilnic (20+16+10). Se consideră că ar beneficia de tolbutamid. Se va renunţa la injecţia de 10 u.i. insulină pe care o primea seara şi va fi înlocuită cu un comprimat de tolbutamid. Dacă urina de noapte rămîne aglicozurică, se va înlocui doza de insulină de la masa de prînz cu 2 comprimate de tolbutamid şi controlul ulterior va da indicaţiile necesare. Controlul respectiv va hotărî dacă într-un caz sau altul terapia cu sulfoniluree este eficientă în monoterapie sau numai cu tratament asociat.

Malins (192) descrie cazul unei diabetice echilibrate cu 12 u.i. insulină şi la care introducerea derivaţilor de sulfoniluree a antrenat apariţia unei come hiperglicemice fatale. Am citat această observaţie tocmai pentru a arăta cît de important este controlul atent, întrucît pot apare şi situaţii imprevizibile.

Aşa cum am subliniat de mai multe ori, acestea sînt diferite exemplificări care se referă la unele din cazurile noastre. Medicul va stabili de fiecare dată cea mai corectă atitudine la bolnavul pe care-l tratează.

Dacă se va opta pentru un tratament iniţial cu derivaţi de sulfoniluree făcut ambulator, este necesar să se controleze glicozuria calitativ sau semicantitativ înainte de mesele principale. Dacă va fi prezentă o cantitate crescută de glucoză, se vor căuta şi corpii cetonici, prezenţa acestora trebuie să determine bolnavul să se adreseze de urgenţă medicului care este obligat să renunţe la terapia orală şi să instituie sau să reia tratamentul cu insulină.

Un fapt suplimentar care merită să fie amintit este acela că în timpul tratamentului cu derivaţi de sulfoniluree, cu toate că există o glicemie matinală crescută, este posibil ca în cursul după amiezii şi nopţii glicemia să scadă pînă la valori hipoglicemice, ceea ce obligă la determinarea glicemiei la orele 16—17, cînd se pot constata valori scăzute, mai ales dacă se utilizează preparate mai active.

Indiferent cu ce preparat de sulfoniluree se face tratamentul, numai controlul atent clinic şi biologic al diabeticului ne permite să stabilim doza zilnică necesară reechilibrării şi apoi doza de întreţinere, care va fi adaptată şi ea cu ocazia controlului periodic în cadrul dispensarizării. În cazul bolnavului bine instruit doza va fi adaptată chiar de bolnav în urma autocontrolului zilnic al glicozuriei.

Orarul administrării medicamentului va fi în raport cu numărul de comprimate necesare zilnic şi se va ţine seama de timpul de înjumătăţire al preparatului respectiv.

Dacă este necesar un singur comprimat se va lua imediat după micul dejun, dacă se iau două comprimate se va lua unul dimineaţa şi celelalt seara, iar dacă sînt necesare 3—6 comprimate pe zi, cînd este vorba de tolbutamid, se va lua cîte 1—2 comprimate după fiecare din mesele principale ; dacă sînt necesare 2 comprimate de clorpropamid se va lua unul dimineaţa şi unul seara etc. Amănunte asupra posologiei diferitelor preparate sînt trecute la prezentarea derivaţilor de sulfoniluree de la paginile 142—149.

Scanned with OKEN Scanner

CONTRAINDICAȚIILE DERIVAȚILOR DE SULFONILUREE

Această problemă trebuie bine cunoscută, fiindcă, așa cum deja aminteam, în unele cazuri derivații de sulfoniluree reprezintă o contraindicație inițială, alteori urmărirea evoluției diabetului va stabili contraindicația sulfonilureei, uneori chiar la cazuri la care inițial se bănuia că acest tratament va fi eficient.

Printre contraindicațiile inițiale ale tratamentului cu sulfoniluree figurează :

— stările de cetoză diabetică ;
— precoma și coma hiperglicemică ;
— diabetul infantil, diabetul tînărului, diabetul insulinodependent al adultului sau bătrînului ;
— diabetul prin pancreatectomie totală ;
— diabetul din acromegalie ;
— diabetul cu hemocromatoză ;
— diabetul la obezi, care poate fi controlat numai prin regim ;
— pacienții senili și dementi în care nu putem avea încredere că vor face un tratament corect ;
— gravidele diabetice ;
— pre, intra și postoperator, cînd intervenția chirurgicală face imposibilă alimentația orală în primele zile după operație, în cursul unor infecții însoțite de febră (inclusiv gangrenă umedă) ;
— semne sigure și grave de leziuni hepatice și renale, (insuficiența renală acută și insuficiența renală cronică decompensată), cînd catabolismul și excreția derivaților de sulfoniluree sînt perturbate, ceea ce poate determina creșterea concentrației sanguine și apariția toxinelor.

În ceea ce privește ciroza hepatică, mai ales cele nutriționale și alcoolice, o serie de autori — Galea și colaboratorii (119), Singh (279) — au considerat că derivații de sulfoniluree nu reprezintă o contraindicație absolută, uneori pot fi chiar utili acționînd asupra metabolismului proteic prin favorizarea încorporării de către celula hepatică a unor aminoacizi în sinteza proteinelor ;

— leucopenii accentuate, agranulocitoză în antecedente, anemii accentuate ;
— porfiria cutanată — Traissac (304).

Dorim să insistăm asupra faptului că derivații de sulfoniluree se indică, uneori în mod nejustificat și abuziv, la diabetici a căror boală nu ar justifica o asemenea terapie, numai de dragul unui tratament medicamentos sau alteori, pentru că bolnavii cred, în mod cu totul greșit, că tabletele le vor permite să-și lărgească regimul alimentar. Administrarea lor la asemenea bolnavi poate antrena hipoglicemii clinice sau infraclinice, a căror gravitate a fost amintită ; în plus, acestea mărind apetitul bolnavilor, vor duce la creșterea în greutate.

Această subliniere am considerat-o necesară și cu ea sînt de acord mulți autori, printre care și Moisă și Bonachi (215). Uneori, în literatura de specialitate, s-a opinat pentru terapia cu antidiabetice orale în monoterapie sau asociată și în cazuri de diabet zaharat cu obezitate, argumen-

Scanned with OKEN Scanner

tîndu-se că s-ar obţine un echilibru mai rapid — Teitelbaum şi Le Marchant (300), atitudine pe care noi nu ne-o însuşim.

În ultimul timp au fost publicate studiile întreprinse de University Group Diabetes Program (UGDP) în 12 universităţi din S.U.A., în scopul de a evalua, printre altele, eficacitatea diferitelor tratamente hipoglicemiante în prevenirea complicaţiilor vasculare la bolnavii cu diabet zaharat (335). În studiu au fost cuprinşi 1 027 pacienţi cu perspectivă de viaţă de minimum 5 ani, împărţiţi în cinci grupe :

1) doză de insulină variabilă ;
2) doză de insulină standard 10—16 u.i. pe zi ;
3) tolbutamid 1,5 g pe zi ;
4) fenformin 50 mg/zi în prima săptămînă şi 100 mg/zi după aceea ;
5) placebo-lactoză.

Bolnavii au fost urmăriţi între anii 1961—1966, după un protocol anterior stabilit ; toţi primeau regim alimentar.

S-au prezentat rezultatele observate la 823 pacienţi, repartizaţi astfel : 205 placebo, 204 tolbutamid, 210 insulină standard, 204 insulină variabilă (336). Din cei 823 bolnavi urmăriţi au decedat 89, procentajul global de decedaţi pe grupe fiind 10,2 placebo, 14,7 tolbutamid, 9,5 insulină standard şi 8,8 insulină variabilă, iar procentajul de decedaţi prin afecţiuni cardiovasculare a fost : 4,9 placebo, 12,7 tolbutamid, 6,2 insulină standard şi 5,9 insulină variabilă.

Din acest studiu, cercetătorii respectivi desprind concluzia că tratamentul cu regim şi tolbutamid poate fi mai puţin eficace decît regimul singur sau regimul şi insulina cel puţin în ceea ce priveşte mortalitatea cardiovasculară. Pentru aceasta, la bolnavii trataţi cu tolbutamid medicaţia a fost întreruptă şi bolnavii au fost reţinuţi pentru observaţie în continuare.

Autorii studiului respectiv observă că orice concluzie obţinută se referă numai la tipul de pacienţi studiaţi, la agenţii hipoglicemici specifici şi la dozele de medicament utilizate.

Concluzia că tolbutamidul creşte mortalitatea prin afecţiuni cardiovasculare a stîrnit numeroase discuţii.

Asociaţia americană de diabet (ADA), analizînd cu ajutorul unui comitet ad-hoc materialele prezentate, relevă unele aspecte pozitive ale studiului, dar subliniază printre altele, că grupele tratate cu insulină nu au prezentat o mortalitate mai mică decît grupa tratată cu placebo. În plus se afirmă că grupa tratată cu tolbutamid poate că a intrat în studiu mai handicapată decît alte grupe, în ceea ce priveşte caracteristicile demografice, afecţiunea cardiovasculară existentă, factorii de risc cardiovascular şi o compensare mai slabă a echilibrului metabolic. În acest sens se pot cita unele fapte din studiu care întăresc afirmaţia de mai sus. S-a subliniat de asemenea, că procentul mai crescut de afecţiuni cardiovasculare luat drept cauză de deces în grupa celor trataţi cu tolbutamid, poate fi datorat şi faptului că mulţi bolnavi din acest grup au decedat într-un spital, unde cauzele cardiovasculare au putut să fie identificate mai sigur.

Totuşi rezultatele obţinute au ridicat o serie de probleme şi Asociaţia americană de diabet a subliniat că tolbutamidul, ca şi alţi derivaţi de sul-

Scanned with OKEN Scanner

fonilurее, vor continua să fie folosiţi în tratamentul diabetului zaharat, dar numai dacă regimul alimentar sau regimul alimentar şi insulina nu reuşesc să echilibreze diabetul (332).

Raportul întocmit de Food and Drug Administration (334) recomandă ca pînă la obţinerea definitivă a rezultatelor, utilizarea tolbutamidului şi a altor agenţi de tipul sulfonilureei (acetohexamid, clorpropamid, tolazamid) trebuie limitată la pacienţii cu diabet zaharat clinic debutat la maturitate, fără cetoză, care nu pot fi urmăriţi în mod adecvat numai prin regim alimentar şi la care adăugarea insulinei este nepractică sau inacceptabilă. Dacă se face tratament cu agenţi hipoglicemianţi orali să se folosească o doză conformă necesităţilor individuale.

Consiliul de medicamente american (333) face unele observaţii critice ca : număr prea mic de decese în fiecare grupă, grupa care a primit regim+tolbutamid era întîmplător puţin mai în vîrstă şi avea un procentaj ceva mai mare de indivizi cu factor de risc cardiovascular decît grupa regim+placebo ; recomandă ca terapia cu agenţi hipoglicemianţi orali să fie secundară folosirii insulinei.

Faţă de cele de mai sus, într-o serie de lucrări europene s-a manifestat rezervă faţă de concluziile UDGP, considerînd că hotărîrea americanilor (FDA, ADA) este prematură şi se aseamănă cu aceea din 1952, cînd americanii au condamnat formal utilizarea corticoizilor în tuberculoza pulmonară (104).

Rezultatele cercetărilor lui H. Keen şi R. J. Jarrett în Anglia (1970) şi ale lui Paasikivi în Suedia (1970) diferă faţă de observaţiile şi concluziile autorilor americani (337).

Asociaţia britanică de diabet apreciază că sînt necesare încă lucrări care să verifice această problemă înainte de a se trage concluzii definitive.

Azérad (14) afirmă că principala lipsă a studiului intreprins de UGDP constă în aceea, că s-a folosit o doză unică de medicament pentru toţi bolnavii, în loc ca aceasta să fie adaptată nevoilor individuale. În plus, decesele prin afecţiuni cardiovasculare au fost foarte inegal repartizate între cele 12 clinici în care s-a făcut studiul, iar aproape jumătate din subiecţi prezenta o alteraţie cardiovasculară înainte de tratament.

Noi am analizat un lot de 725 diabetici (260 cu regim alimentar, 200 cu regim plus insulină şi 266 cu regim+tolbutamid) la care tratamentul a fost adecvat formei clinice de diabet. Din fiecare grupă au fost aleşi la întîmplare 100 de decedaţi. Perioada de observaţie a fost între 8—10 ani la cei trataţi cu regim, între 11—13 ani pentru cei trataţi cu insulină şi între 7½—8 ani la cei trataţi cu tolbutamid. Decesul a fost cauzat de afecţiuni cardiovasculare la 68% din cei trataţi cu regim, la 56% din cei trataţi cu insulină şi la 78% din cei trataţi cu tolbutamid, iar vîrsta medie de deces a fost de 67½ ani la cei trataţi cu regim, de 60 ani şi trei luni la cei trataţi cu insulină şi de 70 ani şi trei luni la cei trataţi cu tolbutamid.

Din cele de mai sus, ţinînd seama şi de vîrsta medie de deces ar reieşi că utilizarea judicioasă a tolbutamidului nu ar fi periculoasă, dar sînt necesare observaţii în continuare şi este totuşi necesar, cel puţin deocamdată, să fim şi mai atenţi cînd facem indicaţia pentru derivaţi de sulfoniluree.

Scanned with OKEN Scanner

Din studiile întreprinse pînă în prezent nu trebuie să se tragă concluzia abandonării metodelor de tratament acceptate în prezent : regim, regim și medicamente orale, regim și insulină (284).

Folosirea nejudicioasă a derivaților de sulfoniluree, atît atunci cînd nu erau necesari, ca și atunci cînd erau ineficienți, este cauza majoră care explică neconcordanța procentului rezultatelor obținute și această greșeală există și în studiul întreprins de University Group Diabetes Program.

INSUFICIENȚA SECUNDARĂ A DERIVAȚILOR DE SULFONILUREE

S-a discutat mult în literatura medicală de specialitate despre epuizarea eficienței derivaților de sulfoniluree în tratamentul diabetului zaharat. Încă de la introducerea lor în terapia diabetului zaharat, s-a ridicat problema, că prin excitarea celulelor beta de a produce și elibera insulină, s-ar ajunge la epuizarea acestor celule. Loubatières, comunicînd efectul beta-citotrof, aducea argumente experimentale de ultramicroscopie împotriva acestor afirmații.

Din practica clinică a celor peste 16 ani de terapie cu derivați de sulfoniluree, unii autori ca Berger (32) afirmă că la un număr de bolnavi (s-a apreciat aceasta la 5% anual), apare o epuizare secundară a efectului acestor preparate orale.

Desigur că a demonstra acest lucru este foarte greu, dat fiind multitudinea de factori care ar determina epuizarea secundară a derivaților de sulfoniluree.

Ferguson (114) apreciază că insuficiența secundară s-ar datora :

— alegerii defectuoase a cazurilor	5,6%
— nerespectării regimului	3,5%
— dozei de medicamente neadecvate	8,3%
— epuizării temporare	3,7%

S-a considerat că ineficacitatea secundară a acțiunii derivaților de sulfoniluree, care se instalează progresiv, se poate datora faptului că alterarea celulelor beta survine progresiv și cu viteză diferită.

Există totuși mulți diabetici care după 16 ani de la introducerea acestei terapii răspund încă foarte bine la aceste medicamente.

Stowers și Bewsher (292) consideră că epuizarea ulterioară este mai probabilă în primul an decît mai tîrziu. Printre cauzele ei sînt amintite vechimea diabetului, dar valoarea inițială a glicemiei și greutatea bolnavului la depistarea diabetului nu ar fi importante.

Agravările diabetului, observate după preparatele de sulfoniluree, se datoresc de cele mai multe ori faptului că bolnavul nu a respectat regimul alimentar care i s-a indicat, iar alteori unui proces organic care alterează progresiv pancreasul (neoplasm pancreatic) sau uneia din multiplele cauze ale ineficienței insulinei.

Totuși, rezultatul unor cercetări ca aceea a lui Korp și Lenhardt (146) care după 14 ani de tratament cu derivați de sulfoniluree la 1397 bolnavi,

Scanned with OKEN Scanner

consideră că la 97% din ei se instalează o insuficiență secundară, impun o urmărire atentă a problemei, care să confirme sau să infirme asemenea rezultate.

AVANTAJELE DERIVAȚILOR DE SULFONILUREE.

Determină o secreție fiziologică a insulinei, care trece direct în vena portă.

Regenerează celulele beta ale pancreasului endocrin.

Au toxicitate slabă și cele mai recente o toleranță destul de bună.

INCONVENIENTELE DERIVAȚILOR DE SULFONILUREE

Fac să crească lipidogeneza în diabetul cu obezitate.

Uneori își epuizează efectul; greu de știut care este doza „necesară" și care este doza „epuizantă".

Determină efect antabuz, probabil prin lipsa degradării serotoninei, precum și alte efecte secundare.

EFECTELE SECUNDARE ALE DERIVAȚILOR DE SULFONILUREE

Efectele secundare sînt definite ca fenomene temporare sau tranzitorii care dispar la întreruperea tratamentului, spre deosebire de toxicitate prin care se înțelege apariția unei modificări patologice a funcției sau structurii unui organ.

Cahill jr. (59) afirmă că, în ceea ce privește medicația hipoglicemiantă orală, nu au trecut suficienți ani pentru a exclude efectul toxic de durată al acestor preparate, mai ales că puține medicamente necesită administrarea zilnică, ani de zile, în doze de grame.

De asemenea trebuie să avem certitudinea că antidiabeticele orale sînt indispensabile pentru bolnavul respectiv, înainte de a le prescrie în mod permanent atît pentru efectele lor secundare, cît și pentru faptul că sînt costisitoare.

Printre cele mai frecvente efecte secundare ale terapiei cu derivați de sulfoniluree amintim :

Hipoglicemia după administrarea orală a derivaților de sulfoniluree este o realitate, care în parte este subapreciată de medic și de multe ori bolnavii și anturajul lor nu sînt suficient preveniți asupra acestei posibilități.

Hipoglicemia după derivați de sulfoniluree, poate surveni, în general, în aceleași circumstanțe ca aceea după insulină, dar de obicei nu este atît de severă și zgomotoasă ca aceea postinsulinică. S-au descris cazuri de come hipoglicemice fatale după administrarea orală de derivați de sulfoniluree, după tolbutamid, clorpropamid și glibenclamid, care n-au răspuns la tratamentul cu glucoză hipertonă.

Hipoglicemiile pot fi grave și deosebit de lungi, (236) peste 40 de ore, necesitînd o corecție prelungită.

S-a descris (114) cazul unei femei care după 500 mg clorpropamid a făcut o comă hipoglicemică cu hemipareză, glicemia a fost 18 mg%. După

Scanned with OKEN Scanner

administrarea de glucoză 50% i.v., coma a dispărut și hemipareza s-a ameliorat.

La diabeticii în vîrstă care au o circulație cerebrală diminuată, hipoglicemia poate surveni sub forma unui atac apoplectic, neînsoțit de alte semne ca transpirațiile, existînd riscul ca accidentul să nu fie corect interpretat. În asemenea cazuri, determinarea de urgență a glicemiei este obligatorie.

Introducerea glibenclamidului se pare că a crescut numărul hipoglicemiilor grave datorate medicației antidiabetice orale. Condaccioni și colaboratorii (338) au descris patru cazuri grave de hipoglicemie din care unul mortal, după glibenclamid. Ele au apărut la persoane peste 60 de ani, cu ateroscleroză cerebrală și nefroscleroză, îmbrăcînd forme profunde și prelungite și care au necesitat o administrare importantă de glucoză intravenos și apoi oral, cît și glucagon.

Raymond și colaboratorii (339) au descris după glibenclamid 10 cazuri de comă hipoglicemică în timp de 6 luni într-un singur serviciu spitalicesc. Doza de glibenclamid folosită nu a depășit 10 mg pe zi.

În asemenea cazuri s-au găsit concentrații serice foarte crescute ale sulfonilureei respective, care s-ar datora scăderii detoxifierii sau excreției.

Efectul hipoglicemic al derivaților de sulfoniluree este potențat de sulfafenazonă, fenilbutazonă, derivați de cumarină, probenecid, salicilați, inhibitori de monoaminoxidază ; alcool (32), fapt de care trebuie ținut seama, pentru a evita o hipoglicemie.

Uhry și Cirilli (307) au descris come hipoglicemice la nediabetici, care au primit derivați de sulfoniluree pentru tratamentul unor afecțiuni psihice, în perioada inițială a introducerii în clinică a acestor preparate.

Rocca (257) arată că frecvența hipoglicemiilor a crescut paralel cu utilizarea unor preparate mai active și mai ales la diabeticii în vîrstă la care tratamentul trebuie început cu doze mai mici. Coma hipoglicemică instalată după derivați de sulfoniluree are unele caracteristici : se instalează lent, lipsesc semnele obișnuite din hipoglicemia insulinică de tip adrenalinic, transpirația este mai puțin frecventă și predomină semnele de excitație neuropsihică. Hipoglicemia se poate prelungi timp de 2—3 zile, publicîndu-se și un caz în care hipoglicemia a durat opt zile. Rar s-a semnalat comă recidivantă în zilele următoare, care să fi apărut cu toate că s-a administrat glucoză. Hipoglicemiile foarte prelungite sau recidivante, induse de sulfoniluree în absența nefropatiei și a altor cauze favorizante ale hipoglicemiei se datoresc unei persistențe anormale a afectului acestor droguri sau unui alt mecanism necunoscut (257).

Pentru a preveni un asemenea accident, este necesară mai multă prudență în utilizarea acestor antidiabetice, mai ales :

— la diabeticii în vîrstă,
— la cei cu complicații renale sau hepatice,
— la cei care nu se pot alimenta în mod corespunzător,
— cînd se folosesc și alte preparate hipoglicemiante ca : hidrazina, iproniazida, dicumarolul, acidul acetilsalicilic, fenilbutazona.

Scanned with OKEN Scanner

Dat fiind că derivații de sulfoniluree sînt metabolizați la nivelul ficatului și excretați la nivelul rinichiului, insuficiența hepatică și insuficiența renală sînt situații care ar determina o creștere importantă a concentrației sanguine a preparatelor respective și de aci riscul apariției fenomenelor secundare din care hipoglicemia rămîne cel mai frecvent.

Tratamentul hipoglicemiilor determinate de sulfoniluree constă într-un aport glucidic important și prelungit. Glucagonul poate fi util dacă există un stoc suficient de glicogen hepatic — Bergman (33). Și în cazul utilizării derivaților de sulfoniluree în tratamentul diabetului zaharat este necesar să se rețină riscul pe care-l poate antrena consumul concomitent de alcool în producerea unor accidente hipoglicemice.

Manifestările digestive sînt considerate ca efectul secundar cel mai comun al derivaților de sulfoniluree — Malins (192), Dérot (95) —, fiind întîlnite la 6% din pacienții tratați cu clorpropamid și mai mare la cei tratați cu tolbutamid. La cazurile noastre frecvența acestor incidente este foarte mică, respectiv de 2%.

Efectele secundare la nivelul tubului digestiv se exprimă prin plenitudine postprandială, dureri abdominale, greață, vărsături, constipație sau diaree. Cînd comprimatele sînt luate după masă, scade frecvența și intensitatea fenomenelor digestive.

Asemenea efecte secundare apar mai ales după cîteva luni de folosire a derivaților de sulfoniluree și recunosc un mecanism complex de producere, în care rolul principal îl are acțiunea iritantă gastrică și intestinală exercitată de substanța respectivă.

Manifestările cutanate și mucoase sub formă de eritem, erupții cutanate, urticarie, exantem fotoalergic (52), s-au întîlnit în 4—5% din cazurile tratate cu clorpropamid și în 3% cu tolbutamid. Erupția dispare la întreruperea tratamentului.

Malins citează 3 cazuri la care a apărut o dermatită exfoliativă după clorpropamid, fiind necesare mai multe luni pînă la vindecare. La nivelul conjunctivelor poate apare hiperemie, chemozis, senzația de corp străin în ochi.

Febra medicamentoasă este destul de rar întîlnită, poate atinge valori de 37,5 °—38 °, însoțită de cefalee, frisoane, stare de rău, poate fi sau nu concomitentă cu manifestările alergice cutanate, trece deseori neobservată și cedează spontan în cîteva zile pînă la o săptămînă (229, 236).

Icterul colostatic a fost descris după tolbutamid, dar mai ales după clorpropamid în 0,4% din cazuri (Malins). La biopsie s-a constatat stază biliară canaliculară — Ferguson (114). S-a notat de asemenea creșterea fosfatazei alcaline. Apariția icterului are loc la 2—5 săptămîni de la începerea tratamentului și obligă la sistarea acestor antidiabetice orale, ceea ce determină regresiunea semnelor clinice și biologice. Dacă reluarea tratamentului face să reapară icterul se va renunța definitiv la o asemenea terapie.

Sistemul nervos. În timpul tratamentului, mai ales cu clorpropamid în doze mari poate apare o stare de oboseală marcată, vertij trecător, dezechilibru, fenomene care nu se datoresc hipoglicemiei. Vertijul s-ar datora acțiunii iritante asupra aparatului vestibular. S-a afirmat că rareori deri-

Scanned with OKEN Scanner

vaţii de sulfoniluree produc tulburări neurologice exprimate prin parestezii în membre şi dureri la presiunea maselor musculare.

Accidente hematologice. Întrebuinţarea iniţială a carbutamidului (BZ 55) a făcut să apară leucopenii, uneori leucocitele au scăzut pînă la 1000—2000/mmc, fără a se însoţi de agranulocitoză, fenomene care n-au obligat la întreruperea tratamentului ; dar s-au raportat şi agranulocitoze, anemii hemolitice, purpure trombopenice (304).

Efectele secundare hematologice ale carbutamidului care au fost apreciate la 5%, au restrîns foarte mult folosirea acestui tip de sulfoniluree şi în prezent se foloseşte foarte rar — Malins (192).

Tolbutamidul a provocat pancitopenie — Malins (192).

Clorpropamidul a fost invocat că a produs o aplazie medulară fatală, care poate evolua uneori acut alteori subacut, ducînd constant la exitus (White 1962).

Rostomova (261) a urmărit atent 70 de cazuri tratate cu carbutamid şi a constatat numai leucopenie, trombocitopenie şi eozinofilie tranzitorii.

Panaitescu şi E. A. Popescu (229), Oakley (223), Traissac (304), citează agranulocitoze care au îmbrăcat o formă foarte gravă caracterizată printr-un sindrom de mucoase şi un sindrom toxicoseptic asemănător cu cel produs de aminofenazonă. Agranulocitoza poate declanşa acidocetoză. Accidentele nu sînt în legătură cu o posologie excesivă.

Instalarea agranulocitozei poate fi precedată de unele fenomene premonitorii ca rasch-ul, care impune oprirea imediată a preparatelor de sulfoniluree, mai ales dacă se asociază cu leucopenie. Deja în 1964, erau raportate 19 cazuri de agranulocitoză. Vindecarea s-a obţinut în 50% din cazuri cu ajutorul unor doze mari de antibiotice (penicilină) asociate cu corticoizi.

S-au descris de asemenea cazuri de trombocitopenie care, alături de iritaţia mucoasei gastrointestinale şi acţiunea capilarotoxică, ar fi cauza unor hematemeze (229).

Ferguson (114) raportează că în caz de trombocitopenie s-a constatat prezenţa de anticorpi antitrombocitari, care au dispărut la sistarea tolbutamidului şi administrare de cortizon. Bousser şi colaboratorii (47) au constatat o evoluţie favorabilă a purpurei trombocitopenice.

Este util ca în primul an de tratament, să se facă periodic o hemoleucogramă şi mai ales în primele săptămîni (95, 304).

Traissac şi colaboratorii (304) au sistematizat accidentele hematologice după datele din literatură şi experienţa personală, arătînd că se pot produce următoarele modificări :

— anemii cronice normocrome, mai ales după carbutamid,

— anemii hemolitice excepţionale. Subiectele atinse ar poseda eritrocite anormal de sărace în glucozo-6-fosfat dehidrogenază, enzimă indispensabilă metabolismului glucidic intraglobular. Această tară ereditară face eritrocitele sensibile la un oarecare număr de medicamente cum sînt sulfamidele, aminofenazona etc.,

— leucopeniile, pe care Boulin, citat de Söling (282) le-a constatat la 7,5% din cazuri, ar fi produse de toţi derivaţii de sulfoniluree. Scăderea

Scanned with OKEN Scanner

leucocitelor ar fi observată mai des la începutul tratamentului și la sfîrșitul primei luni. Tulburarea este de obicei efemeră și asimptomatică și interesează egal granulocitele și limfocitele. Accidentul apare mai ales după carbutamid, dar a fost descris și după tolbutamid și clorpropamid. Prognosticul acestor accidente este dificil de precizat și există riscul unei agranulocitoze sau pancitopenii, fără ca examenul măduvei să poată da indicații precise. În asemenea situație, tratamentul cu derivați de sulfoniluree va trebui imediat întrerupt, mai ales dacă există și alte semne de intoleranță, așa cum sînt cele cutanate, care pot folosi chiar ca un semnal de alarmă. S-a afirmat că leucopeniile tardive ar coincide uneori cu eșecul secundar al acestui tratament.

Agranulocitozele și purpurele trombocitopenice au fost explicate prin sensibilizare alergică. De la prima doză de emedicament se formează anticorpi activi contra elementelor figurate sanguine proprii, drogul respectiv jucînd rol de haptenă. Accidentul nu ar surveni decît după o sensibilizare prealabilă, respectiv numai după un oarecare număr de doze.

— eozinofilia efemeră și tranzitorie este clasică la începutul tratamentului cu sulfoniluree, dar este departe de a fi constantă și adesea nu este decît relativă, în timpul unei leucopenii.

— trombocitopeniile (între 100.000—150.000/mmc) s-au observat după toți derivații de sulfoniluree ; de multe ori ele nu se însoțesc nici de tulburări clinice și nici de tulburări ale coagulării. Aceste trombopenii efemere dispar după cîteva săptămîni sau cîteva luni de tratament, în momentul cînd diabetul zaharat este echilibrat.

Efectul antabuz a fost observat mai ales după clorpropamid. Noi l-am observat la o diabetică și la un diabetic.

Iată una din observații :

Bolnavul J.L., 64 de ani, are diabet zaharat de 12 ani. De-a lungul anilor a făcut tratament antidiabetic oral cu tolbutamid și cicloral. Consumă uneori țuică. După introducerea unui preparat de clorpropamid (meldian) observă după ingestia de alcool chiar în cantități mici o senzație marcată de căldură la nivelul feței, care apare la cîteva minute și care-i dă o stare de neliniște, fiind însoțită de cefalee și grețuri. Această stare cedează în 2—3 ore. Congestia feței este observată de cei din jur.

S-au descris și lipotimii imediat după masă. Alteori se manifestă numai prin congestia obrajilor sau și prin injectarea conjunctivelor, cefalee, dispnee.

Asemenea bolnavi prezintă efect antabuz și după consumarea unor alimente care conțin urme de alcool, așa cum ar fi oțetul de vin, muștarul, unele condimente.

Royer și colaboratorii (258) au constatat efectul antabuz la 10% din diabeticii tratați cu tolbutamid sau clorpropamid după injecția intravenoasă de alcool. Aceasta i-a determinat să emită ipoteza folosirii lor în tratamentul alcoolismului, dar riscul unei hipoglicemii grave și prelungite la nediabetici și toate consecințele acesteia a făcut să se renunțe, pe bună dreptate, chiar la ipoteză.

Scanned with OKEN Scanner

Se susţine că un asemenea efect s-ar datora inhibării de către clorpropamid a activităţii acetil-dehidrogenazei, ceea ce ar cauza acumularea excesivă de acetaldehidă.

Fenomenele clinice ar putea fi explicate şi prin acumulare de serotonină, al cărei catabolism ar fi inhibat.

Noi nu am observat acest efect la nici unul din bolnavii noştri care se tratează cu tolbutamid sau cicloral. Malins comunică o observaţie de efect antabuz şi în cursul tratamentului cu tolbutamid.

Desigur că un asemenea efect fiind cel puţin dezagreabil pentru bolnav pare mai uşor de a schimba preparatul antidiabetic decît ca bolnavul să renunţe complet la alcool.

Acţiunea asupra tiroidei. Mai mulţi autori (Brown, Solomon 1956, Wells şi Skipper 1965) au raportat cazuri subclinice de hipotiroidism la diabeticii care utilizau carbutamid, tolbutamid sau clorpropamid. Apariţia semnelor de hipotiroidism era legată de durata tratamentului şi nu de doza întrebuinţată.

Derivaţii de sulfoniluree scad absorbţia şi utilizarea iodului radioactiv de către glanda tiroidă antrenînd astfel o inhibare a funcţiei tiroidiene — Mihăilescu (203). Berger (32) nu a observat asemenea efect secundar.

Efecte teratogene. La şobolani şi şoareci s-au constatat efecte teratogene, cu doze foarte mari de tolbutamid, dar acestea nu s-au constatat la iepurii care primiseră doze mai mari decît cele folosite la om. Jackson (1962) a raportat pierderea fătului asociată cu malformaţii la 50% din diabeticele care luau 500 mg clorpropamid pe zi. Dar mulţi autori consideră că asemenea accidente nu au loc cu doze obişnuite şi cu cele mai recente preparate de sulfoniluree. Se pare că este justă aprecierea lui Ferret (113) cînd spune : „Contraindicaţia actuală rezultă numai din prudenţa laboratoarelor şi medicilor în faţa unei opinii publice excesiv de sensibilizată". În orice caz, noi indicăm bolnavelor noastre de diabet zaharat, să renunţe la terapia cu antidiabetice orale, cînd intenţionează să aibă o sarcină.

Metabolismul porfirinelor este afectat de derivaţii de sulfoniluree, de aceea s-a recomandat abţinerea de la un asemenea tratament la un diabetic care are şi porfirie cutanată tardivă (304).

De remarcat că tolbutamidul produce o reacţie pozitivă falsă pentru proteinurie (32), ceea ce poate pricinui printre altele şi supradiagnosticarea pielonefritei cronice. Dacă proteinuria va fi căutată cu alte substanţe în locul acidului sulfosalicilic şi acidului picric (reacţia Esbach) eroarea va fi evitată.

Toate drogurile şi derivaţii lor sînt solubile în urină şi nu provoacă cristalurie.

Avînd o experienţă personală în ceea ce priveşte tratamentul cu derivaţii de sulfoniluree, încă de la introducerea lor în terapia antidiabetică şi urmărind literatura de specialitate de-a lungul anilor, considerăm că efectele secundare ale acestor preparate sînt exagerate. Aceasta credem că se datoreşte, în primul rînd, faptului că de obicei se publică acele cazuri care prezintă incidente sau accidente şi nu imensa majoritate a cazurilor care nu au asemenea efecte secundare şi care beneficiază de o medicaţie utilă atunci cînd este bine condusă. În plus, dacă un autor prezintă o lucrare cu

Scanned with OKEN Scanner

efecte secundare, în ea sînt cuprinse cele mai multe observaţii de acest fel din literatură şi astfel poate să rămînă impresia că medicamentul respectiv are mai multe dezavantaje decît avantaje.

Această subliniere am considerat-o necesară pentru a nu renunţa la o medicaţie eficientă, dar desigur că nu este intenţia noastră de a subestima posibilitatea apariţiei unor efecte secundare, ceea ce obligă la cunoaşterea lor şi urmărirea atentă a bolnavilor care fac un astfel de tratament.

Marble şi Camerini Davalos — citaţi de Krüger-Thiemer (149), la 328 diabetici trataţi cu carbutamid constată efecte secundare în 37 de cazuri deci 9% (reacţii alergice cutanate 19, greaţă şi/sau vărsături 5, diaree 2, icter 4, hipoglicemie prelungită 2, alte complicaţii 5), pe cînd la 314 diabetici trataţi cu tolbutamid, reacţiile secundare au fost întîlnite la 3 bolnavi, deci 0,9% (reacţii alergice cutanate 2, diaree 1).

În tabelul Nr. 16 (după Berger) publicat în 1968, sînt trecute frecvenţa efectelor secundare după terapia cu unii derivaţi de sulfoniluree.

TABEL NR. 16

Efecte secundare ale antidiabeticelor orale.
(după Berger)

Preparatul	Nr. bolnavi	Simptome gastro intestinnale	Simptome cutanate	Simptome sanguine	Leziuni hepatice	Total*) efecte secundare
Carbutamid	3936 350 7194	1,6% 2%	3,6% 5%	0,12% 1%		5,44% 8% 5,4%
Tolbutamid	3582 40	1,6%	0,8% 0,8%	0,003%	—	2,46% 1%
Clorpropamid	353 479	4,3% 1,9%	1,6% 1,4%		0,3% 0,2%	6,2% 4,1%
Acetohexamid	70		2,8%			2,8%
Glicodiazin	267 174	6,3% 1,1%	2,2% 2,3%			9,2% 3,4%

*) *La total sînt calculate şi unele efecte secundare ca hipoglicemia, cefaleea, starea de rău etc.*

PREPARATE ANTIDIABETICE DE TIP SULFONILUREE

Din toate acestea cele mai utilizate vor fi amintite pe scurt, accentuînd asupra celor care ne-au stat la dispoziţie, fiind produse la noi sau figurînd pe lista de import.

ACETOHEXAMID

Sinonime : Dymelor.

Formulă : $CH_3—CO—C_6H_4—SO_2—NH—CO—NH$

N-4-acetilbenzensulfonil-N-ciclohexiluree

Scanned with OKEN Scanner

Metabolism : este transformată în ficat în metaboliți activi care au o activitate medie de 24 de ore. După 24 de ore elimină 60%.

Nivel plasmatic eficient : 2—5 mg% (223).

Doză zilnică : 0,250 g—1,5 g.

Durată de acțiune : 12—24 ore.

Prezentare : comprimate de 250 mg sau 500 mg.

CARBUTAMID (BZ 55)

Sinonime : invenol, nadisan, glucidoral, oranil, orabetic, glibutamid, diabetin, midosal, glucofren, catanil, inbuton, antisucrin.

Formulă : $H_2N-C_6H_4-SO_2-NH-CO-NH-C_4H_9$

Metabolism : suferă o lentă acetilare a funcției sale aminate.

Această formă este eliminată prin rinichi în mod preferențial, în așa mod că producerea formei acetilate nu reprezintă niciodată în organism mai mult de 10% din cantitatea reținută.

Caracteristici : eliminare foarte lentă, toleranță bună.

Din cauza efectelor secundare hematologice se folosește foarte puțin în terapia diabetului zaharat.

Doză zilnică : 1—3 comprimate pe zi.

Prezentare : comprimate de 0,5 g.

CLORPROPAMID (P 607)

Primele comunicări despre clorpropamid s-au făcut în 1958.

Sinonime : diabinese, meldian, oradian, diabetabo, mellinase, diabetoral.

Formulă : $Cl-C_6H_4-SO_2-NH-CO-NH-C_3H_7$

N_4-clorobenzen sulfonil-N^1-propiluree

Metabolism : nu suferă practic nici o transformare în organism și este eliminat sub forma sa activă (95, 276). După 5—7 zile, valoarea excreției și ingestiei se stabilizează. După 24 de ore se elimină în urină 65%.

Nivelul plasmatic optim este de 8—16 mg% și acesta rămîne constant, cu o singură doză pe zi, după primele 3—4 zile de tratament.

Mod de administrare : se începe tratamentul cu 2 comprimate pe zi a 250 mg, iar doza de întreținere se stabilește în zilele următoare, fiind în general de 250—500 mg pe zi (1—2 comprimate). Se poate lua toată doza o dată dimineața după micul dejun.

Durată de acțiune : apare în sînge la o oră de la administrare, atinge concentrația maximă după 3—4 ore, iar efectul maxim se instalează după 5—8 ore (239). Timp de înjumătățire 36 de ore (301).

Scanned with OKEN Scanner

Nu dă reacţie fals pozitivă pentru proteinurie în urină acidulată.

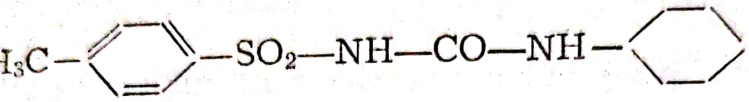
Este rapid absorbit în tubul digestiv, acţionează mai tardiv dar mai prelungit decît tolbutamidul, are acţiune hipoglicemiantă de 5 ori mai mare decît tolbutamidul (11), nu este nici metabolizat, nici dezactivat ; se leagă de proteinele serice.

Toleranţă digestivă mai bună decît tolbutamidul (292).

Prezentare : comprimate a 0,250 g.

CICLORAL (TOLCYCLAMID, K 386)

Sinonime : diaboral, diaborale.

Formulă : 

N-p-toluensulfonil-N^1-ciclohexiluree

Proprietăţi fizico-chimice. Pulbere cristalină albă sau cu nuanţă foarte uşor gălbuie, uşor solubilă în alcool sau acetonă, insolubilă în apă şi eter. Punct de topire 170—173 °C (238).

Acţiune farmacodinamică. Cicloralul este un derivat de sulfoniluree care îşi exercită acţiunea sa hipoglicemiantă, ca şi celelalte preparate din aceeaşi grupă.

Se afirmă despre cicloral că are o acţiune hipoglicemiantă mai puternică decît a tolbutamidului (238).

Indicaţii şi contraindicaţii : aceleaşi ca ale tuturor derivaţilor de sulfoniluree.

Mod de administrare : la cazurile de diabet zaharat noi depistate, la persoane după 40 de ani, care nu prezintă un dezechilibru metabolic prea accentuat, deci care au indicaţie pentru tratament oral, se poate începe cu o doză de atac de 4—10 comprimate pe zi, care va fi scăzută treptat pînă la stabilirea dozei de întreţinere.

Se poate începe şi cu doze progresive, cea iniţială fiind de 2—4 comprimate.

În cazurile cu diabet zaharat, care la depistare aveau un dezechilibru metabolic prea accentuat şi la care iniţial a fost necesară insulinoterapia, după echilibrarea diabetului se poate încerca tratamentul cu cicloral cu intenţia de a renunţa la insulină, atunci cînd doza zilnică nu a fost mai mare de 20—30 u.i., de a face tratament asociat, care în decursul timpului la diabeticii care respectă indicaţiile de tratament, ar fi posibil să fie înlocuit numai cu tratament oral cu cicloral în monoterapie sau asociat cu un derivat de biguanidină.

Doza zilnică va fi administrată în mod fracţionat de 2—3 ori pe zi, în timpul sau imediat după mese.

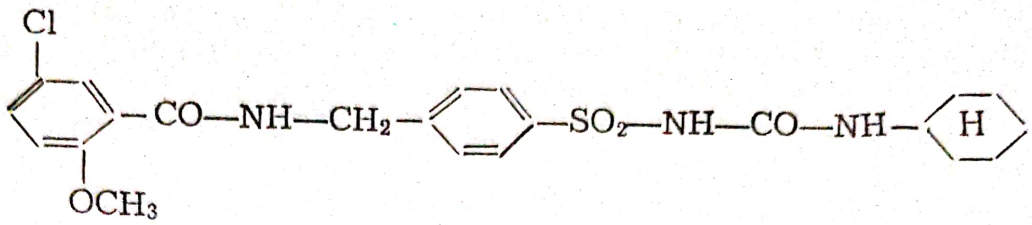
Prezentare : comprimate de 250 mg în flacoane de 30 comprimate.

Scanned with OKEN Scanner

GLIBENCLAMID (HB 419)

Sinonime : daonil (Hoechst), euglucon (Boehringer), euglucan, manil (Germed).

Formulă :



-N-4(2-(5-Cl-2-metoxybenzamid)-etil)-fenil-sulfonil-N-ciclohexil

Glibenclamidul este cel mai recent preparat antidiabetic din clasa derivaţilor de sulfoniluree, fiind considerat în general cel mai eficace şi foarte bine suportat digestiv. Doza de 5 mg pentru un comprimat, faţă de concentraţiile mult mai mari de tolbutamid sau clorpropamid reprezintă de asemenea un avantaj important.

Proprietăţi fizico-chimice : greutate moleculară 494,02, punct de topire între 172—174 °C. Glibenclamidul este o substanţă albă cristalină, fără miros, insolubilă în apă şi eter, moderat solubil în alcool şi cloroform. Cu alcalii formează săruri.

Acţiune farmacodinamică : acţiunea hipoglicemiantă necesită existenţa pancreasului, la nivelul căruia glibenclamidul determină golirea granulelor celulei beta şi creşterea insulinemiei imunoreactive (IRI). La şoareci, după o administrare de daonil timp de cinci săptămîni, s-a constatat o îmbunătăţire numerică a celulelor beta.

După administrare la om de 5 mg de glibenclamid s-a obţinut la 4 ore concentraţia serică maximă. Concentraţia scade în decurs de 24 de ore la mai puţin de 5% din valoarea maximală. Glibenclamid nu se acumulează.

Timpul de înjumătăţire este de 5—7 ore.

După administrarea orală, circa 25% se elimină prin urină, mai ales oxidat şi circa 75% se elimină prin scaun aproape nemodificat.

Indicaţii şi contraindicaţii. Glibenclamidul are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca ale celorlalţi derivaţi de sulfoniluree. Ne se va administra la bolnavii cu diabet zaharat marcat insulinodependent şi nici la aceia la care regimul alimentar singur este capabil să asigure compensarea diabetului zaharat.

Mod de administrare. La bolnavii noi depistaţi al căror diabet zaharat se presupune că poate fi echilibrat cu glibenclamid, deci la care regimul alimentar nu mai este capabil să asigure echilibrul metabolic, se va administra 1/2 comprimat daonil (2,5 mg) dimineaţa în timpul sau imediat după micul dejun timp de 3—5 zile, cînd se va controla glicemia „à jeun“ şi glicozuria de 24 ore, care va indica doza necesară de administrat în continuare.

Cînd glicemia „à jeun“ depăşeşte 200 mg%, iar glicozuria este mai mare de 20 g/24 h, se poate începe tratamentul cu un comprimat de glibenclamid.

Doza maximă la care se va ajunge treptat, dacă este nevoie, nu poate depăşi trei comprimate pe zi, din care două comprimate se vor administra dimineaţa şi un comprimat seara, dar în mod obişnuit doza utilă nu depăşeşte 10 mg pe zi. Prin tatonare se va stabili doza de întreţinere.

Scanned with OKEN Scanner

Dacă la doza inițială de jumătate de comprimat vor apare semne de hipoglicemie aceasta înseamnă că un asemenea tratament nu este necesar, regimul alimentar fiind suficient.

La bolnavii care au primit anterior un alt derivat de sulfoniluree și urmează să se treacă la glibenclamid, se poate calcula cu aproximație doza necesară, ținînd seama de următoarea echivalență :

5 mg glibenclamid=1 g tolbutamid=0,500 g carbutamid=0,250 g clorpropamid=100 mg tolazamid.

Glibenclamidul este hipoglicemiant în doze mai mici decît toți ceilalți derivați de sulfoniluree (57, 58, 71), capabil să crească în măsură mai importantă insulina imunoreactivă și avînd un efect antilipolitic mai marcat — Haupt și colaboratorii (131).

Trecerea de la tolbutamid la glibenclamid se poate face de la o zi la alta ; în cazul clorpropamidului din cauza timpului de înjumătățire mai lung se va ține seama de acest fapt, pentru a preveni reacția hipoglicemică.

Sînt cazuri de diabet zaharat la care cu ajutorul glibenclamidului s-au obținut rezultate mai bune decît cu alți derivați de sulfoniluree. Aiello și colaboratorii raportează cinci cazuri de diabet care prezentau insuficiență secundară la alte sulfoniluree și care au putut fi echilibrați cu glibenclamid (1).

În cazul cînd diabeticul primea anterior insulină și se apreciază că ar fi util să beneficieze de glibenclamid, pentru trecerea la un asemenea tratament este necesară spitalizarea.

Cînd doza de insulină este mică, sub 20—30 u.i. pe zi, trecerea la glibenclamid se va face prin renunțarea completă la insulină, cînd doza de insulină este medie, trecerea se va face treptat.

Dacă cu glibenclamid în monoterapie, în doză zilnică maximă, nu este posibilă obținerea unui echilibru metabolic corespunzător, se poate face un tratament combinat cu un derivat de biguanidină, insuccesul și în acest caz obligă la insulinoterapie.

Efecte secundare : cel mai frecvent efect secundar al glibenclamidului este hipoglicemia. Ea se manifestă cu simptomele clinice cunoscute, dar exprimate în mod evident. Este preparatul de sulfoniluree cu cea mai manifestă formă de hipoglicemie. În asemenea situație, tratamentul va consta în ingerarea unei cantități de alimente cu conținut bogat în glucide, (chiar zahăr ca atare, sirop), iar la nevoie glucoză hipertonă 33% intravenos, care se va administra în coma hipoglicemică în cantitate suficientă, care uneori poate depăși 100 g. Se poate utiliza glucagonul.

În ultimul timp s-au descris mai multe cazuri grave de hipoglicemie după glibenclamid, unele cu hemiplegie de obicei reversibilă, dar nu întotdeauna (338, 339). Numărul de come hipoglicemice apărute după glibenclamid depășește pe cel apărut după alți derivați de sulfoniluree.

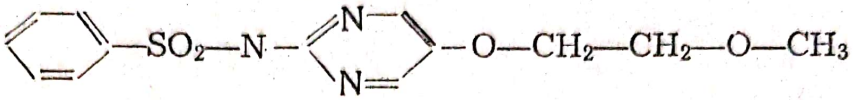
Alte efecte secundare ca senzația de plenitudine postprandială, greșturi, inapetență, reacții cutanate, modificări ale sistemului hematopoietic sînt excepțional de rare și foarte rar au obligat la întreruperea tratamentului (57).

Scanned with OKEN Scanner

La 80 de bolnavi trataţi de noi cu daonil nu am fost niciodată obligaţi să întrerupem tratamentul din cauza unor asemenea efecte secundare, dar în două cazuri au apărut semne marcate de hipoglicemie.

GLYCODIAZIN

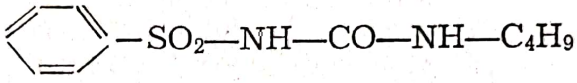
Sinonime : redul, gondafon, glyconormal.

Formulă : 

Durată de acţiune : scurtă, nu se acumulează în organism.
Prezentare : comprimate a 0,500 g ; redul plus : comprimate de 1 g.

TOLBUTAMID (Diabetamid) D 860

Sinonime : rastinon, artosin, dolipol, tolgilbutamid, orinase, diabuton, toluvan, tolnin, neobelin.

Formulă : 

N-p-toluensulfonil-N^1-butil-uree

Proprietăţi fizico-chimice : pulbere albă, cristalină, cu punct de topire : 126—129 °C (238).

Acţiune farmacodinamică : acţiunea hipoglicemiantă se exercită în primul rînd, prin efectul cunoscut al derivaţilor de sulfoniluree, creşterea secreţiei, eventual şi a sintezei de insulină, de către celulele beta ale endopancreasului. Prin înlocuirea grupei amino din poziţia para a carbutamidului cu o grupare metilică, dispare acţiunea bacteriostatică.

Metabolism : tolbutamidul este metabolizat şi inactivat în ficat. Gruparea CH_3 din poziţia para este oxidată şi transformată în COOH—. Această transformare are drept consecinţă dispariţia proprietăţii hipoglicemiante şi derivatul oxidat inactiv este eliminat rapid prin rinichi ceea ce explică timpul de înjumătăţire scurt, de 3—5 ore (223), fapt care obligă la fracţionarea dozei zilnice în două-trei prize atunci cînd ea depăşeşte 1,5 g, pentru a obţine un nivel plasmatic eficient de 5—9 mg% (223).

Tolbutamidul nu este solubil în apă, dar se formează săruri solubile în intestin şi astfel este absorbit cu uşurinţă.

Din cantitatea de tolbutamid administrată, 81% se elimină în 24 de ore prin rinichi sub formă de carboxitolbutamid, care precipită în flocoane mari în urina acidifiată cu acid sulfosalicilic sau acid picric, dînd o reacţie falsă pentru proteinurie. Produsul eliminat în urină este inactiv, este solubil, neprezentînd pericol de cristalurie (238).

Mod de administrare : la diabetul recent depistat care se apreciază că va beneficia de tolbutamid, doza iniţială maximă va fi de 2—3 g în raport cu gradul tulburării metabolismului glucidic. Cînd glicemia „à jeun" este sub 200 mg% şi glicozuria sub 20 g/24 h se vor administra 2 g (4 comprimate) pe zi, în doze fracţionate. În formele medii de diabet se pot administra iniţial 3 g pe zi (2 comprimate după micul dejun, 2 compri-

Scanned with OKEN Scanner

mate după dejun și 2 comprimate după cină). Doza maximă se va administra 1—2 zile și apoi se va scădea cu un comprimat pe zi, pînă la stabilirea dozei de întreținere, care variază între 1—4 comprimate pe zi. Este foarte important și pentru tolbutamid ca și pentru orice alt medicament antidiabetic oral să se folosească doza minimă necesară. Este o greșeală să nu se poată beneficia de ajutorul tolbutamidului, „din cauza" folosirii unei doze prea mici, 0,5 g zilnic de exemplu, în timp ce o doză de 2 g zilnic ar fi capabilă să compenseze diabetul bolnavului respectiv. Doze mai mari de 3 g pe zi nu sînt justificate, nefiind capabile să crească insulinemia (301).

În ceea ce ne privește, avînd în vedere modul de acțiune al tolbutamidului, nu sîntem de părere cu administrarea discontinuă, ca de exemplu 7 zile pe lună (238).

În cazul cînd tratamentul cu tolbutamid urmează să fie aplicat la un bolnav de diabet zaharat care făcea anterior tratament cu insulină, există două eventualități :

— tolbutamidul urmează să înlocuiască insulina ;

— tolbutamidul urmează să fie folosit ca tratament asociat.

În prima eventualitate, cînd doza zilnică de insulină necesară nu depășea 30 u.i., aceasta va fi înlocuită cu 3 g de tolbutamid administrat fracționat și se va stabili cu ajutorul controlului biologic doza de întreținere. În unele cazuri chiar o doză mai mică de insulină, nu va putea fi înlocuită cu tolbutamid.

În a doua eventualitate, tolbutamidul va fi introdus treptat, înlocuind de exemplu doza de insulină de seara, de 10—12 u.i., cu două comprimate de tolbutamid. Dacă rezultatele care se obțin sînt favorabile se va continua cu scăderea dozei de insulină și introducerea tolbutamidului, fiind posibil ca diabetul zaharat să poată fi echilibrat cu o singură injecție de insulină pe zi și 3—4 comprimate de tolbutamid, ceea ce este mult mai comod pentru bolnav. Nu știm încă definitiv dacă este și cel mai bine pentru perspectiva îndepărtată a bolnavului respectiv.

Acțiunea hipoglicemiantă a tolbutamidului începe la 30 de minute de la administrare, atinge maximum de acțiune după 3—4 ore. Revenirea la nivelul inițial al glicemiei se face în 6—24 de ore (238).

Indicațiile și contraindicațiile tolbutamidului sînt identice cu ale celorlalți derivați de sulfoniluree.

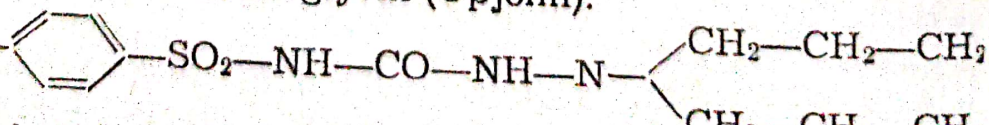
Efectele secundare sînt reprezentate de tulburările digestive, cutanate, hematologice descrise pe larg la capitolul efectelor secundare ale derivaților de sulfoniluree.

Prezentare. Tolbutamidul fabricat la noi se prezintă sub formă de comprimate de 0,500 g, în flacoane de 50 comprimate. Pentru alte preparate ca rastinon, artosin, există comprimate de 0,5 g și de 1 g.

TOLAZAMID

Sinonime : tolinase, tolanase, norglycin (Upjohn).

Formulă :



1-(hexahidro-1-azepinyl)-3-p-tolyl-sulfonilurea

Proprietăţi fizico-chimice : greutatea moleculară 311,42 ; este o pudră albă sau albă-crem cu punct de topire la 165—173 °C.

Este bine absorbită, concentraţia maximă în sînge apare între 4—8 ore de la administrarea dozei terapeutice. În medie 75% din doza administrată se elimină prin urină. Absorbţia este lentă. Se apreciază că este de cinci ori mai activă decît tolbutamidul.

Mod de administrare. Doza zilnică : 0,100—0,250 g la micul dejun într-o singură priză, la bolnavul denutrit, subponderal, bătrîn se vor da numai 100 mg pe zi. Dacă este necesară o doză de 200 mg se va da cîte o tabletă la 12 ore.

Doze comparative aproximative : 100 mg tolazamid=1 000 mg tolbutamid=100 mg clorpropamid=250 mg acetohexamid=25 mg fenformin.

Dacă un bolnav de diabet nu va putea fi echilibrat cu cel mult 1 000 mg de tolazamid, se recomandă a se adăuga de două ori pe zi cîte un comprimat de biguanidină (fenformin-dibotin sau metformin-meguan).

Tolazamidul nu produce efect antabuz (223).

Neobţinerea echilibrului metabolic obligă a se recurge la insulinoterapie.

Prezentare : comprimate de 250 mg.

RO 6-4563

-1/(1R)-2-endohidroxi-3-endobornyl/-3-(p-tolylsulfonil) uree

Este un derivat recent de sulfoniluree, cu o bună tolerabilitate, timp de înjumătăţire de 10 ore (99), cu efecte hipoglicemice mai marcate decît ale tolbutamidului, echivalente cu cele ale clorpropamidului, dar fiind necesare doze zilnice comparativ mai mici (50—75 mg/zi) — Brusco şi colaboratorii (53), De Salcedo şi colaboratorii (80), Rull şi colaboratorii (263).

Nu s-au observat efecte secundare hematologice sau hepatice.

Scanned with OKEN Scanner

DERIVAȚII DE BIGUANIDINĂ

Derivații de biguanidină reprezintă o altă grupă de antidiabetice orale care s-au impus în terapia unor cazuri de diabet zaharat și care nu sînt înrudiți din punct de vedere chimic cu derivații de sulfoniluree. După aproximativ 15 ani de întrebuințare a derivaților de biguanidină, se poate afirma că ei își justifică folosirea datorită faptului că în monoterapie sau terapie asociată sînt capabili să contribuie la ameliorarea tulburării echilibrului metabolic din diabetul zaharat, atunci cînd o asemenea terapie este indicată.

Watanabe, în 1918, a observat o hipoglicemie simultană cu creșterea nivelului guanidinei în sînge, în criza de tetanie ce a urmat paratiroidectomiei experimentale — Sdrobici și Mita (273).

În 1926, s-a introdus syntalina A de către Frank (Oberdisse — 225) și mai tîrziu syntalina B (neosyntalina), care aveau efect în formele ușoare de diabet al adultului, dar provocau anorexie, vărsături, leziuni hepatice și renale grave, ceea ce a dus la întreruperea folosirii lor.

În plus, întîmplarea a făcut ca syntalina să fie introdusă în terapia diabetului zaharat, tocmai în perioada cînd cu ajutorul insulinei se obțineau rezultate strălucite în această boală, rezultate pe care syntalina nu le putea concura. Acesta a constituit încă un motiv care a dus nu numai la renunțarea folosirii ei în tratamentul diabetului, dar s-a renunțat și la cercetările care priveau acțiunea antidiabetică a acestei grupe de substanțe. Totuși, atunci s-a ivit pentru prima dată posibilitatea ca insulina să poată fi înlocuită în unele forme de diabet zaharat cu un tratament oral (225).

Au trebuit să treacă treizeci de ani, pentru ca în 1957, Shapiro, Ungar, Sterne și Feedman, să constate că feniletilbiguanidina și dimetilbiguanidina au efect hipoglicemiant la animal, — Segre (275) — ca apoi aceste preparate să se impună și să fie introduse în terapia diabetului zaharat uman.

După feniletilbiguanidină și dimetilbiguanidină s-a sintetizat și butilbiguanidina. Pînă în 1967, erau sintetizați peste 300 derivați de biguanidină — Beckmann (30).

În prezent derivații de biguanidină, utilizați în tratamentul diabetului zaharat, aparțin uneia din cele trei clase de mai jos :

1. feniletilbiguanidina — fenformin, dibotin, DBI, W32, insoral, dipar, glucopostin, DB retard, dibein, prodiaben, biquanil etc.

Scanned with OKEN Scanner

2. dimetilbiguanidina — metformin, meguan, LA 6 027, glucophage, glucophage retard, diabex.

3. butilbiguanidina — buformin, W 37, silubin, silubin retard.

MECANISMUL DE ACȚIUNE AL BIGUANIDINELOR.

Dacă la 50 de ani de la descoperirea insulinei, mecanismul ei de acțiune constituie o temă de cercetare și dispută, nu este suprinzător că și în ceea ce privește mecanismul de acțiune al medicației antidiabetice orale, inclusiv al biguanidinelor, mai sînt multe probleme de elucidat și nici una din explicațiile actuale nu este pe deplin satisfăcătoare pentru spiritele atît de critice ale cercetătorilor și practicienilor în domeniul medicinii. De aceea și în discuția despre mecanismul de acțiune al biguanidinelor se folosește foarte mult condiționalul.

Din numeroasele studii experimentale efectuate, se desprinde că mecanismul de acțiune al biguanidinelor este diferit de cel al derivaților de sulfoniluree. În plus, însăși printre biguanidine există unele particularități în ceea ce privește modul de acțiune. Astfel fenforminul are un mod de acțiune mai particular, care poate determina la un moment dat apariția unei hiperlactacidemii, neîntîlnită în tratamentul cu vreun preparat din grupa dimetilbiguanidinei.

În ceea ce privește mecanismul de acțiune propriu-zis al biguanidinelor există încă foarte multe controverse. Ele se datoresc în mare parte faptului că ceea ce s-a obținut în experimentul pe animale s-a transpus automat în clinica umană. În plus, cercetările lui Beckmann (30) au arătat că însăși scăderea glicemiei cu 30—50%, necesită doze diferite de la un animal la altul, de la un derivat de biguanidină la altul. Lippmann (168) subliniază de asemenea, că în ceea ce privește acțiunea biguanidinelor asupra glicemiei pot surveni deosebiri cantitative și calitative la diferite specii animale. După buformin el a observat că iepurele de casă răspunde prin hiperglicemie, iar cîinele prin hipoglicemie.

Prima problemă dovedită la animalul de experiență, în ceea ce privește mecanismul de acțiune al biguanidinelor este aceea că **aceste substanțe sînt active în lipsa pancreasului,** deci nu ar avea o acțiune secundară secreției de insulină (85,301). Ele nu cresc nici insulinemia imunoreactivă, nici activitatea insulinică a plasmei. La omul sănătos, cu regim echilibrat, doza terapeutică nu determină hipoglicemie — Dumitrescu și colaboratorii (100), Larcan (154), Mehnert (199), ceea ce a determinat ca biguanidinele să nu fie numite substanțe hipoglicemiante, ci antidiabetice (251, 289). Deci acțiunea acestor medicamente s-ar exercita extrapancreatic.

Totodată, se susține de mulți autori că pentru a fi activi, **derivații de biguanidină necesită prezența de insulină de origină endogenă sau exogenă.** Această afirmație este confirmată de clinică, întrucît în diabetul zaharat al copilului, în care insulinemia este absentă, derivații de biguanidină n-au nici o eficiență.

Biguanidinele ar avea un **efect de potențare a insulinei endogene la diabetic** mai ales cînd secreția este provocată de sulfoniluree. Ar exista

Scanned with OKEN Scanner

o acțiune sinergică a acestor două medicamente fie la nivelul ficatului, fie la nivelul intestinului (85).

Se insistă foarte mult asupra faptului că biguanidinele **ameliorează utilizarea periferică a glucozei** — Azérad și Lubetzki (16), Ferguson (114), Mehnert (197, 200). Gomez și colaboratorii (124) au constatat cu ajutorul butilbiguanidinei o creștere a captării și oxidării glucozei.

Pentru a explica acest efect, Butterfield (55) a demonstrat că la diabetic perturbarea clearence-ului cu insulină este ameliorată de biguanidină (prin clearance cu insulină se înțelege trecerea insulinei din sînge în țesuturi, pentru fiecare moleculă de insulină fiind absorbite de celulă 2 000 000 molecule de glucoză). Scăderea în greutate a diabeticului obez este un factor de ameliorare a clearence-ului cu insulină. Searle a evidențiat o utilizare mai mare a glucozei la nivelul periferiei și la nediabeticii care primeau biguanidine.

Catabolismul glucozei sub acțiunea biguanidinelor ar împrumuta în mod preferențial calea anaerobă Embden-Meyerhof, care duce la piruvat și lactat ; calea aerobă a pentozelor, calea lipogenică, ar fi părăsită. Se produce astfel o insuficiență de NADH, coenzimă necesară sintezei reductive a aminoacizilor cu lanț lung, ca și pentru sinteza colesterolului și neoglicogenezei plecînd de la acizi aminați — Berger (32). Creșterea acidului lactic și piruvic după administrarea de biguanidine a fost observată și de Segre (275), Söling (281), dar așa cum am mai subliniat această acțiune nu este comună tuturor derivaților de biguanidină.

Beringer și colaboratorii (34), în urma studiilor întreprinse cu buformin, consideră că normalizarea hiperglicemiei nu ar fi datorată încetinirii glicogenezei.

Hollobaugh și colaboratorii (132), referindu-se la locul și mecanismul de acțiune al fenforminului, arată că ipoteza care a rezultat din cercetări experimentale, după care scăderea glicemiei se datorează efectului direct asupra metabolismului periferic al glucozei, la om poate fi pusă la îndoială pentru următoarele motive :

— cantitatea de fenformin necesară pentru a produce hipoglicemie la animalele de laborator (în mg/kg · corp), este mult mai mare decît dozele folosite la om ;

— concentrația de fenformin necesară pentru a crește captarea glucozei „in vitro“ a fost de cîteva ori mai mare, decît cea care se poate obține prin administrarea orală a preparatului.

O serie de autori, ca Daweke, Bach, Jangaard (citați de Hollobaugh), afirmă că **biguanidinele cresc oxidarea glucozei în țesutul adipos** sau cresc captarea glucozei de către țesutul adipos. Dar Söling și colaboratorii constată că fenforminul scade atît captarea cît și oxidarea glucozei de către țesutul adipos în prezența insulinei, ceea ce îi determină să afirme : „în prezent nimic nu susține ipoteza că efectul de normalizare a glicemiei de către biguanidine rezultă din acțiunea acestora asupra țesutului adipos“. O asemenea opinie adoptă și Zahlten și colaboratorii (327).

Derivații de biguanidină **inhibă neoglicogeneza** prin inhibiția fosforilării oxidative în ficat (32).

Scanned with OKEN Scanner

Deuil (85) şi Mehnert (200) arată că dimetilbiguanidina inhibă formarea de glicogen la nivelul ficatului plecînd de la acizi aminaţi (glutamat, aspartat, alanină) şi oxalacetat, care este inhibată şi de fenileti.biguanidină. Ar deveni astfel mult mai uşor de înţeles de ce biguanidinele au un efect hipoglicemiant mult mai marcat la diabetic sau la subiectul „à jeun" faţă de subiectul normal ; neoglicogeneza ar fi puternic stimulată în organismul diabetic sau „à jeun", ceea ce ar permite un efect relativ specific al biguanidinelor asupra glicemiei acestor subiecţi.

De asemenea, s-a susţinut că biguanidinele **determină o inhibiţie a activităţii glucozo-6-fosfatazei** şi împiedică astfel eliberarea de glucoză de la nivelul ficatului. Lippmann şi colaboratorii (169) au constatat la şobolanul diabetic scăderea glucozo-6-fosfatazei, dar la şobolanul normal nu au observat după butilbiguanid nici o influenţă asupra glicogenului hepatic sau muscular.

Biguanidinele **ar exercita o întîrziere în rezorbţia intestinală a glucozei.** Aceste fapte sînt susţinute prin constatarea unor glicemii mai scăzute la testul oral de toleranţă la glucoză după administrarea biguanidinelor, în timp ce glicemiile după testul de toleranţă la glucoză intravenos nu sînt influenţate. La aceeaşi concluzie ajunge Hollobaugh şi colaboratorii (132), Kruger şi colaboratorii (148), Czyzyk şi colaboratorii (75, 76, 77). Alţi autori susţin însă că biguanidinele nu au acţiune frenatoare asupra absorbţiei digestive. Astfel Willms şi Creutzfeldt (321), studiind influenţa buforminului timp de 27 luni şi a fenforminului timp de 4 săptămîni, nu constată modificări semnificative ale absorbţiei intestinale de vitamină B_{12} şi D-xiloză, neconfirmînd rezultatele obţinute de Berchtold cu metformin. Ei conclud că diminuarea absorbţiei intestinale poate să nu fie mecanismul principal al acţiunii terapiei orale cu biguanidine.

Se consideră de către Azérad (14) şi Malins (192) că biguanidinele în dozele terapeutice utilizate la om, **realizează un fel de protecţie a insulinei endogene faţă de antagoniştii sau inhibitorii umorali sau tisulari.** S-ar realiza inhibarea hormonilor antiinsulinici, îndepărtarea legăturilor proteice care inhibă insulina, inactivarea inhibitorilor specifici şi neutralizarea anticorpilor antiinsulinici (39). Această acţiune justifică unele rezultate favorabile ale derivaţilor de biguanidină în cazurile de diabet zaharat cu insulinorezistenţă.

Un astfel de mecanism presupune de asemenea persistenţa unei secreţii insulinice şi explică nu numai efectul redus — noi zicem nul — al acestor substanţe în diabetul juvenil (în afara unei perioade relativ scurte de cîteva luni care urmează instalării diabetului) şi în plus, absenţa acţiunii la subiectul normal (a cărui insulină endogenă este eficace).

Biguanidinele **exercită** la diabetic **o acţiune favorabilă asupra tulburării metabolismului acizilor aminaţi.** Aminoaciduria care este întîlnită uneori la copii diabetici şi la diabeticii tineri ar fi posibil să fie influenţată de biguanidine.

În cadrul acţiunii complexe a derivaţilor de biguanidină, pe lîngă acţiunea lor principală asupra metabolismului glucidic, ei posedă şi o serie de acţiuni secundare.

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea fibrinolitică în sînge este temporar crescută de biguanidine. Fibrinogenul plasmatic, colesterolul și viscozitatea plachetelor sînt de asemenea diminuate. Această acțiune secundară a ridicat problema unei eventuale preveniri a aterosclerozei la diabetic, dar sînt necesare încă multe studii și observații înainte ca această afirmație să fie considerată reală.

Se afirmă de către Oberdisse și colaboratorii (294), Beringer (34), Jahnke (138), Deuil și colaboratorii (89), Creutzfeldt și colaboratorii (73), Felix și Freyria (112), Dérot și colaboratorii (96), Möller (214), că derivații de biguanidină **determină o scădere în greutate a diabeticilor obezi.** Mecanismul prin care se obține această scădere în greutate este de asemenea subiect de controversă.

Knick (145) a tratat un an și jumătate numai cu regim 18 pacienți care au scăzut în medie 4,4 kg și cu regim și silubin retard 21 pacienți care au scăzut în medie 9,8 kg. Knick (145) și Möller (214) constată după tratamentul cu silubin retard o scădere a gradului de steatoză hepatică, atunci cînd s-a respectat și un regim sărac în glucide.

Dacă această slăbire în greutate inițial a fost atribuită efectelor secundare gastrointestinale produse de diferitele preparate de biguanidină, în prezent utilizarea preparatelor retard a dus la scăderea foarte importantă a acestor tulburări și trebuie admis că scăderea lipogenezei, creșterea lipolizei și slăbirea se datoresc unui alt mecanism, poate mai complex decît a-l reduce la anorexie, care are drept urmare scăderea aportului alimentar. Ritmul de scădere a greutății corporale se reduce cu timpul.

Wahl (315) prin injectarea de buformin intravenos în doze de 1 mg/kg · corp, în soluție 4%, constată în decursul primei ore, o tendință ușoară de scădere a trigliceridelor, în timp ce glicemia și acizii grași liberi nu s-au modificat.

Hammerl și colaboratorii (129) au administrat oral 200 mg buformin la persoane sănătoase, la bolnavi de diabet zaharat latent și la bolnavi de diabet zaharat manifest, urmărind glicemia, acizii grași liberi și gliceridele libere. Ei au constatat la sănătoși și la cei cu diabet zaharat latent o creștere a lipolizei, în timp ce valorile glicemiei nu au fost modificate în mod esențial, în timp ce la cei cu diabet zaharat manifest după buformin a apărut o scădere marcată a glicemiei, dar nu s-a constatat o modificare importantă a lipolizei.

Creutzfeldt (73) nu a constatat după administrare de buformin scăderea trigliceridelor și lipidelor totale, găsind totuși o creștere a acizilor grași liberi.

Acțiunea antilipidogenă a fost explicată mai ales prin glicoliza pe cale anaerobă favorizată de biguanidine, blocîndu-se astfel sinteza de trigliceride.

Biguanidinele pot inhiba creșterea tumorilor experimentale și suprimă fibroza inflamatorie a poliartritei reumatoide. S-a demonstrat o activitate antibacteriană și antivirotică a produsului.

Studiile care vor urma vor aduce poate mai multă lumină în ceea ce privește mecanismul de acțiune al derivaților de biguanidină, întrucît nu se poate afirma nici despre această problemă că este definitiv elucidată.

Scanned with OKEN Scanner

INDICAȚIILE DERIVAȚILOR DE BIGUANIDINĂ ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

Succesul terapeutic al derivaților de biguanidină va fi direct proporțional cu justețea indicației. În general, se poate repeta afirmația lui Krall (144), care este și azi valabilă „biguanidinele reprezintă un antidiabetic oral eficace în mîinile unui medic care a învățat să aleagă bolnavii potriviți pentru un asemenea tratament".

De la primele observații asupra tratamentului cu biguanidine și pînă astăzi, faptele s-au concretizat, iar unele afirmații făcute în urmă cu un deceniu, azi sînt complet infirmate. Astfel Nahum (217), în 1960, considera că metforminul este cu atît mai activ cu cît subiectul este mai tînăr, ceea ce în prezent nu este adevărat.

Derivații de biguanidină au o arie de activitate mai largă decît cei de sulfoniluree (192).

Indicația majoră a derivaților de biguanidină o constituie cazurile de diabet zaharat la care boala s-a manifestat clinic după 35—40 de ani, la care regimul alimentar singur nu este capabil să restabilească echilibrul metabolic, iar forma clinică de diabet zaharat nu este marcat insulinodependentă (cantitatea de insulină obișnuită necesară zilnic nu depășește 30—40 u.i.).

În cadrul acestei indicații generale sînt necesare cîteva precizări.

În primul rînd, subliniem din nou că nu există nici o justificare temeinică, de a se administra medicație antidiabetică, inclusiv derivați de biguanidină diabeticilor, al căror echilibru metabolic poate fi obținut numai cu ajutorul regimului alimentar. Este devreme să apreciem toate consecințele, inclusiv cele îndepărtate, ale derivaților de biguanidină, mai ales că un asemenea tratament s-a făcut pe scară mai largă numai după 1967, cînd au avut loc cîteva simpozioane internaționale despre biguanidine.

De aceea, dacă la un diabetic regimul alimentar corespunzător a redus glicemia la valori apropiate de cele fiziologice și glicozuria a dispărut, derivații de biguanidină nu sînt necesari. S-a afirmat de mai multe ori, că derivații de biguanidină sînt indicați la diabeticii obezi din cauza acțiunii lor anorexigene și antilipidogene, dar această afirmație trebuie completată în sensul, că această indicație este valabilă numai atunci cînd la acești obezi diabetul zaharat se menține decompensat cu toate că se respectă întocmai regimul alimentar hipocaloric, hipoglucidic (1,5 g de glucide pentru un kg de greutate ideală), hipolipidic și normoproteic, care le-a fost recomandat.

La un diabetic obez, dacă glicemia „à jeun" nu depășește 200 mg%, glicozuria de 24 de ore este mai mică de 20 g, nu există nici o infecție, nici prurit, regimul hipocaloric poate fi capabil să compenseze diabetul, compensare care va fi cu atît mai completă și mai prelungită cu cît un asemenea diabetic se va apropia de greutatea ideală, care trebuie obținută și menținută (85).

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește vîrsta bolnavului, este azi dovedit că succesul biguanidinelor este cu atît mai mare cu cît vîrsta la care boala s-a manifestat clinic este mai mare. Vîrsta mare a bolii, respectiv vechimea diabetului, nu reprezintă un criteriu. Dacă un diabetic are 60 de ani și boala lui a debutat clinic la 45 de ani, vechimea de 15 ani a diabetului nu reprezintă o contraindicație pentru derivații de biguanidină, aceștia pot fi eficienți dacă sînt necesari și dacă forma clinică de diabet zaharat nu este marcat insulinodependentă. Dar un diabet zaharat vechi tot de 15 ani, dar care a debutat la 20 de ani nu are în general indicație de tratament cu biguanidine. Deci ceea ce are importanță nu este vechimea diabetului zaharat, ci vîrsta la care diabetul s-a manifestat clinic.

Rezultatele obținute pînă în prezent cu derivați de biguanidină fac să se considere că diabeticul obez beneficiază în primul rînd de un astfel de tratament, dacă este necesar, invocîndu-se ca argumente atît gradul de anorexie pe care-l provoacă, cît și faptul că derivații de biguanidină nu vor antrena apariția hipoglicemiei, pe care o pot provoca derivații de sulfoniluree cu accentuarea senzației de foame care determină ingerarea de alimente în plus și obezitatea.

Derivații de biguanidină pot fi încercați și la diabeticul a cărui boală a devenit manifestă după 40 de ani și care are o greutate normală sau chiar ușor sub greutatea ideală, al cărui regim alimentar nu poate fi atît de hipocaloric ca la diabeticul obez. Desigur, că atunci cînd cu ajutorul biguanidinelor nu se va obține valori ale glicemiei și glicozuriei apropiate de cele normale și o greutate apropiată de cea ideală, se vor asocia derivați de sulfoniluree ; lipsa de eficacitate a unei asemenea terapii obligă la introducerea insulinei.

Derivații de biguanidină sînt indicați și la diabeticii decompensați a căror boală a fost tratată anterior cu rezultate bune cu derivați de sulfoniluree, la care agravarea diabetului este atribuită unei rezistențe secundare la sulfoniluree.

În unele cazuri de diabet zaharat instabil, asocierea biguanidinelor la insulinoterapie poate permite obținerea echilibrului diabetului zaharat — Berger (32).

Insulinorezistența primară, imunologică, poate beneficia de aportul derivaților de biguanidină care, așa cum am subliniat anterior, ar fi posibil să neutralizeze anticorpii antiinsulinici.

În ceea ce privește diabetul zaharat al tinerilor, cînd boala s-a manifestat înainte de 20 de ani, rareori derivații de biguanidină ar fi posibil să permită scăderea dozei de insulină și a numărului de injecții zilnice. O asemenea atitudine este logică numai în condiții de echilibru metabolic perfect. Dacă doza de insulină respectivă nu este capabilă singură să obțină același efect, biguanidinele ar fi cu totul inutile, bolnavul fiind expus efectelor secundare.

Montenero și colaboratorii (201) au studiat raporturile între vasculopatie și terapia cu biguanidine și au constatat o incidență a alterațiilor vasculare „in toto" pentru cei tratați cu insulină de 70% și pentru cei tratați cu biguanidine de 62,5%. Diferența este mai semnificativă pentru subiectele cu retinopatie și pentru sexul feminin.

Scanned with OKEN Scanner

TEHNICA TRATAMENTULUI CU DERIVAȚI DE BIGUANIDINĂ ÎN DIABETUL ZAHARAT

În ceea ce privește posologia derivaților de biguanidină, inițial s-a folosit o doză de atac, de exemplu 3 grame de meguan pe zi în primele 1—2 zile și apoi doza s-a scăzut progresiv pînă la doza de întreținere. Acest fel de a proceda este justificat prin obținerea unui rezultat pozitiv într-un timp mai scurt, dar crește frecvența efectelor secundare, mai ales digestive, ceea ce ar putea determina renunțarea la asemenea medicamente, cu toate că ele ar fi eficiente.

Cei mai mulți autori sînt partizanii unor doze progresive de derivați de biguanidină și aceasta este și opinia noastră încă de la începutul folosirii meguanului (26).

Dérot (96) preferă să înceapă cu o doză medie (1,5 g metformin) și dacă aceasta nu este eficientă după 8—10 zile, trece la o doză superioară.

Doza inițială va fi în raport cu nivelul glicemiei „à jeun" și glicozuriei de 24 de ore, după ce ne-am convins că regimul alimentar singur nu este suficient. Dacă glicemia „à jeun" este sub 200 mg% și glicozuria de 24 de ore, sub 20 g se va începe cu 1—1,5 g dimetilbiguanidină (meguan) sau cu 100 mg de feniletilbiguanidină (dibotin retard) sau 100 mg de butilbiguanidină (silubin retard).

Dacă glicemia „à jeun" va fi în jurul lui 200 mg%, iar glicozuria de 24 de ore între 20—30 g se va începe cu o doză de 2 g meguan sau cu 150 mg dibotin retard sau cu 200 mg silubin retard.

Controlul glicemiei și glicozuriei în zilele următoare va indica dacă doza trebuie scăzută, menținută sau crescută.

Fiecare din derivații de biguanidină are o doză maximă care este de 150 mg pentru leniletilbiguanidină, 3 g pentru dimetilbiguanidină și 300 mg pentru butilbiguanidină, doză care nu există nici o justificare să fie depășită, deoarece nu se va obține un rezultat mai bun.

În ceea ce privește doza de întreținere, aceasta este de obicei de 50—100 mg pentru feniletilbiguanidină (dibotin retard), 1—1,5 g pentru dimetilbiguanidină (meguan) și 100—200 mg pentru butilbiguanidină (silubin retard). În unele cazuri este nevoie de o doză mai mare, de exemplu pentru meguan chiar 2—3 grame pentru 24 de ore, doză pe care am avut impresia că unii medici o evită, poate de teama într-un fel justificată a efectelor secundare gastrointestinale. Uneori numai asemenea doze sînt eficiente și nu sînt însoțite de efecte secundare, ceea ce ne obligă s-o încercăm înainte de a declara că biguanidinele sînt ineficiente.

Efectul biguanidinelor trebuie așteptat cîteva zile (3—5), cu excepția cazurilor cînd, administrînd doza corespunzătoare, chiar pe cea maximă, diabetul se dezechilibrează în mod evident și rapid (în una — două zile), crescînd glicemia, glicozuria și apărînd chiar cetoză, situație în care sîntem obligați să recurgem de urgență la insulinoterapie.

În ceea ce privește momentul administrării derivaților de biguanidină în raport cu ingerarea alimentelor, există un acord unanim ca ele să fie administrate în timpul sau imediat după masă.

Ritmul de administrare zilnică a derivaților de biguanidină este indicat de timpul de înjumătățire redat în tabelul de mai jos :

Scanned with OKEN Scanner

Timpul de înjumătățire al derivaților de biguanidină

Numele chimic	Timpul de înjumătățire
Feniletilbiguanidina	12 ore
Dimetilbiguanidina Dimetilbiguanidina retard	6—8 ore 12 ore
Butilbiguanidina Butilbiguanidina retard	8 ore 12 ore

Astfel meguanul, în cazul unei doze de trei comprimate pe zi, va fi administrat din 8 în 8 ore după mesele principale, în timp ce dibotinul retard, cînd sînt necesare trei capsule se vor administra două capsule dimineața și o capsulă seara.

Epuizarea secundară a efectului biguanidinelor a fost apreciată de Ferguson (114) că apare la 3% din cazuri.

CONTRAINDICAȚIILE DERIVAȚILOR DE BIGUANIDINĂ

În general sînt aceleași ca și pentru derivații de sulfoniluree, respectiv : coma diabetică, acidocetoza diabetică, diabetul zaharat de tip juvenil (diabetul copiilor, adolescenților, unele forme de diabet ale adultului și bătrînului), insuficiența renală și hepatică, sarcina.

Starea de cetoză constatată cu ocazia depistării diabetului zaharat sau instalată în urma nerespectării regimului, apărută după o boală infecțioasă nu constituie totdeauna o contraindicație definitivă pentru derivații de biguanidină.

Inițial tratamentul se face cu insulină obișnuită pentru o perioadă relativ scurtă de 12—14 zile, iar după ce s-a obținut dispariția cetozei și echilibrul diabetului, insulina poate fi înlocuită cu derivați de biguanidină dacă se consideră că aceștia sînt indicați. Desigur, nu același lucru se poate spune despre un diabetic cu repetate stări de cetoză, care ilustrează gradul marcat de insulinodependență în care terapia exclusivă cu biguanidine nu va reuși niciodată să asigure echilibrul metabolic obligator și dorit.

Diabetul copiilor și al adolescenților nu răspunde la terapia cu biguanidine. Perioada în care se tentează un asemenea tratament, corespunde cu agravarea diabetului, care în unele cazuri nu este brutală, așa cum se întîmplă de obicei. După un timp de cîteva săptămîni, de obicei insulinoterapia este imperios necesară, de multe ori cu o doză mai mare și un număr crescut de injecții față de situația anterioară introducerii biguanidinelor. Aceasta este situația în prezent, cu derivații de biguanidină care ne stau la dispoziție.

Scanned with OKEN Scanner

Rareori singura posibilitate de a folosi biguanidinele la copiii diabetici este asocierea acestora cu insulina, cu scopul de a asigura un echilibru mai bun al tulburării metabolice. Sachse (264) a adăugat silubin la 59 de copii diabetici care se tratau cu insulină și consideră că nu a observat vreun avantaj în ceea ce privește echilibrul metabolic.

Lestradet (162) a observat la adolescenții diabetici care erau tratați cu dimetilbiguanidină și care erau considerați bine controlați, existența unei oboseli anormale, crampe musculare, agravarea cîmpului vascular al conjunctivei bulbare, fenomene care au dispărut la introducerea insulinei.

Insuficiența renală trebuie să constituie o contraindicație particulară în cazul fenforminului din cauza riscului de creștere a lactacidemiei și a comei acidozice lactice (113).

Angiopatia și neuropatia diabetică sînt considerate că nu reprezintă contraindicații pentru biguanidine, dar problema de a ști în ce măsură întrebuințarea lor terapeutică este susceptibilă de a diminua incidența complicațiilor degenerative nu poate fi considerată, deocamdată ca rezolvată — Dérot și colaboratorii (96).

EFECTELE SECUNDARE ALE DERIVAȚILOR DE BIGUANIDINĂ

O posologie cît mai judicioasă va determina un număr scăzut de efecte secundare. O posologie nejudicioasă obligă de multe ori la întreruperea tratamentului, privînd diabeticul de o medicație care ar fi fost posibil să-i aducă avantaje și pe care nu va mai fi ușor de acord, s-o reînceapă.

Azérad și Lubetzki (16), Krall (144), Messens (202), Mehnert (198, 202) arată că biguanidinele nu produc toxicitate cronică și nici fenomene alergice.

1. Tulburări digestive. Printre efectele secundare, în primul rînd se situează fenomenele digestive ca anorexie, gust metalic în gură, uscăciunea mucoasei bucale, greață, vărsături, dureri epigastrice, balonări, diaree, mult mai rar constipație, alteori pirozis etc. — Deuil (89), Malins (192).

Aceste efecte secundare, de multe ori diminuă sau dispar după cîteva zile, mai ales dacă se micșorează doza.

Asemenea fenomene digestive sînt întîlnite mai des după preparatele de dimetilbiguanidină. Asocierea trifermentului la terapia cu meguan a scăzut frecvența tulburărilor digestive (26).

Debry și Laurent (82) au fost obligați să întrerupă tratamentul cu metformin la 10% din 220 bolnavi din cauza intoleranței digestive, iar Gottlieb și Auld (125) la 4%.

Preparatele retard prezentate ca drajeuri au o toleranță digestivă mult mai bună — Krall (144), Deuil (88). Astfel buforminul, prezentat ca silubin retard, este extrem de rar însoțit de efecte secundare digestive. Din 100 bolnavi tratați de noi cu silubin retard timp de 6—12 luni, 99 nu au acuzat nici o tulburare digestivă.

De asemenea, derivații de biguanidină, prezentați sub formă de capsule (dibotin retard), sînt mult mai bine suportați digestiv, aceștia dezintegrîndu-se în timp la nivelul intestinului.

Scanned with OKEN Scanner

2. Unele efecte secundare pot apare la 1—2 luni după tratament, manifestate prin slăbire fizică, indispoziţie, o uşoară pierdere în greutate, în timp ce glicemia şi glicozuria sînt în limite normale. În asemenea cazuri, reîntroducerea insulinei în doză relativ scăzută, 16—20 u.i. pe zi, modifică fundamental starea generală a bolnavului.

3. După derivaţii de biguanidină nu s-au semnalat leziuni hepatice, renale sau ale sistemului hematologic — Ferguson (114).

4. Berger (32), subliniind că hipoglicemia după biguanidine este extrem de rară, aminteşte că a fost semnalat un caz, care după ce a luat în scop de suicid 1,5 g feniletilbiguanidină, a prezentat comă hipoglicemică (glicemia 12 mg%) şi acidoză. Foarte mulţi autori consideră că biguanidinele nu determină hipoglicemie cînd sînt luate în doze terapeutice (217). La cei 425 bolnavi din evidenţa noastră, care primesc derivaţi de biguanidină, unii din aceştia de peste zece ani, n-am constatat niciodată hipoglicemie.

Sterne (288) relatează cazul unui bolnav care a luat 25 grame de dimetilbiguanid în scop de suicid, fără să se constate scăderea glicemiei, iar o bolnavă a lua 850 mg feniletilbiguanidină şi la 7 ore glicemia era 126 mg% — Dobson (97).

5. Acidoza lactică. Ca una din complicaţiile cele mai grave ale tratamentului cu biguanidine trebuie amintită acidoza lactică. Ea poate apare uneori ca o gravă complicaţie a terapiei mai ales cu feniletilbiguanidină, cînd se poate constata o creştere moderată a lactatului din sînge, fără schimbarea coeficientului lactat/piruvat. Metabolizarea lactatului exogen nu este inhibată de biguanidine (32). Berger (32) aminteşte şi buforminul ca biguanidină capabilă să determine apariţia acidozei lactice, dar alţi autori nu fac o asemenea referire.

După dimetilbiguanidină nu s-au observat cazuri de acidoză lactică — Sterne (288).

Acidoza lactică ar rezulta din acumularea lactaţilor, atunci cînd eliminarea renală este deficientă — Ferret (133).

De asemenea, apariţia unei acidoze lactice după fenformin este favorizată de existenţa unei stări patologice concomitente : o afecţiune acută anoxemiantă sau toxică însoţită de şoc, cum ar fi infarctul miocardic, infarctul mezenteric, septicemia cu Escherichia coli, ingestia de alcool, atingerea hepatică severă, adenocancerul pancreasului cu metastaze, intoxicaţia cloroformică, administrarea unui produs de contrast iodat — Bertrand (36).

Hiperlactacidemia se poate instala adesea printr-un tablou brutal de acidoză decompensată extrem de gravă, cu tulburări de conştiinţă, polipnee, hipotensiune şi anurie.

Bertrand (36) citează 29 cazuri de acidoză lactică decompensată, din care la 22 evoluţia a fost rapid mortală. Dozele administrate au fost cele obşinuite, nedepăşind 150 mg feniletilbiguanidină decît în 3 cazuri, în 11 cazuri au fost de 100 mg, în 2 cazuri de 75 mg şi în 3 cazuri de 10 mg. Durata tratamentului cu fenformin a fost de la cîteva zile pînă la peste şase luni.

Azérad şi colaboratorii (15) au prezentat şapte cazuri cu acidoză lactică după fenformin care toate au decedat.

Scanned with OKEN Scanner

Duwos şi colaboratorii (103) au prezentat un caz de hiperlactacidemie după fenformin caracterizat printr-o astenie musculară, care nu permitea bolnavului să se ridice din fotoliu şi semne cardiorespiratorii în care predomina tabloul insuficienţei cardiace. Lactaţii au fost între 4,6—6 mEq/l (normal $1{,}2 \pm 0{,}4$ mEq/l), iar rezerva alcalină a fost uşor scăzută. Acest tablou s-a remis după suprimarea fenforminului şi introducerea metforminului. Pentru identificarea unor asemenea stări nezgomotoase (necomatoase) se consideră necesar să se determine rezerva alcalină, care este găsită moderat scăzută, în absenţa cetozei.

În absenţa factorilor agravanţi sau complementari, fenforminul este susceptibil să crească în mod patologic producerea acidului lactic, care se poate datori unei predispoziţii enzimatice, unei sensibilităţi mitocondriale particulare, acţiunii unor metaboliţi sau întîrzierii de eliminare.

Acidoza lactică se instalează de obicei rapid, fără un sindrom prodromal, dar alteori se poate dezvolta insidios prin manifestări digestive (anorexie, greţuri, dureri abdominale sub formă de crampe, distensie abdominală dureroasă), polipnee sine materia, algii toracice sau retrosternale (ceea ce poate sugera insuficienţa coronariană), apatie, somnolenţă sau din contră, agitaţie şi insomnie, astenie musculară şi mialgie de efort. Ingestia de alcool poate declanşa o stare de rău tranzitorie cu greţuri şi lipotimii sau să declanşeze instalarea stării de comă metabolică prin acidoză lactică. La primă vedere, acidoza lactică diferă puţin de coma acidocetozică, dar glicemia este de obicei normală sau nu depăşeşte 160 mg%, glicozuria şi cetonuria sînt absente. Coma acidozei lactice se caracterizează prin torpoare, respiraţie acidotică, hipotensiune, hipotermie şi anurie, simptomatologie care nu este justificată de acidocetoză. Rezerva alcalină este mult scăzută şi *p*H-ul cel mai adesea este scăzut.

Ionograma pune în evidenţă „golul anionic", diferenţa între suma celor doi principali cationi (Na^+ şi K^+) şi aceea a celor trei principali anioni (Cl^-, $CO_3\,H^-$ şi proteine). Acest „gol" este umplut îndeosebi de ionul lactat, care de la 1 mEq/l poate creşte peste 7 mEq/l (în cazurile lui Azérad a variat între 17—43 mEq/l) raportul lactat-piruvat este mult crescut.

Fenforminul, care este cel mai frecvent sau singurul derivat de biguanidină, care poate duce la apariţia acidozei lactice, se interferează cu metabolismul acidului lactic. Prin studii experimentale, s-a constatat creşterea lactacidemiei după fenformin la animale, iar la diabetici care primesc fenformin există posibilitatea creşterii lactacidemiei în repaus şi o majorare a hiperlactacidemiei de efort, raportul lactat/piruvat creşte, creşte $NADH_2$ disponibil. Capacitatea de utilizare a lactatului este redusă.

Fenforminul „in vitro" s-a dovedit că diminuă respiraţia celulară şi creşte glicoliza anaerobă, cu formarea accelerată de lactat. În concentraţii mai mici, acţiunea inhibitorie asupra glicolizei aerobe se exercită asupra ţesuturilor intacte, după un blocaj electiv care s-ar situa la nivelul „particulei transportoare de electroni" ce permite buna desfăşurare a fosforilării oxidative, de unde o acumulare de $NADH_2$ şi o diminuare a disponibilităţii în ATP.

Scanned with OKEN Scanner

În plus, pentru unii, fenforminul inhibă direct gliconeogeneza plecînd de la acizii aminați, favorizînd astfel creșterea lactaților ; pentru alții această inhibiție este atribuită carenței de ATP.

Bertrand (36), care face precizările de mai sus, completează că aceste date experimentale nu implică deloc că acțiunea hipoglicemiantă trebuie să fie obligatoriu raportată la aceleași procese.

Tratamentul acidozei lactice constă în :

— suprimarea definitivă a administrării fenforminului, suprimare care atunci cînd evoluția este favorabilă este urmată de normalizarea lactacidemiei și a raportului lactat/piruvat ;

— se va administra bicarbonat de sodiu, iar în caz de eșec al corecției acidozei metabolice sau de oligurie gravă, epurare extrarenală ;

— pentru combaterea colapsului cardiovascular se vor administra corticoizi, plasmă, sînge și nu se va face apel la vasopresoare decît atunci cînd este contraindicată medicația amintită mai sus ;

— se va face corecția anoxiei celulare prin oxigenoterapie și respirație asistată. A fost folosit albastrul de metilen în perfuzie (5 mg/kg corp) pentru a încerca reducerea NADH în NAD ;

— insulina va fi folosită, chiar în absența hiperglicemiei, pentru a favoriza restabilirea metabolismului celular normal.

Profilaxia acidozei lactice prin fenformin constă în administrarea cu prudență a acestei biguanidine la bătrîni, la cei cu nefropatie și prin suprimarea imediată a fenforminului la apariția semnelor clinice suspecte, cînd se va doza și lactacidemia.

Dérot și colaboratorii (96) insistă de asemenea că pentru prevenirea acidozei lactice, este mai prudent ca fenforminul să nu fie administrat la diabeticii care au concomitent insuficiență respiratorie, hepatică sau renală gravă, ca și la alcoolici.

Am considerat util să insistăm asupra aspectelor legate de acidoza lactică indusă de fenformin, deoarece aceasta fiind puțin cunoscută există riscul de a fi ignorată, mai ales în faza prodromală, crescînd astfel gravitatea prognosticului și așa foarte grav.

6. Biguanidinele ar exercita un efect negativ asupra rezorbției preparatelor anticoagulante (32).

*
* *

O problemă mult discutată este în ce măsură preparatele orale antidiabetice de tip biguanidină, eventual în tratament intermitent, ar fi capabile să prevină sau să întîrzie instalarea stadiului manifest al diabetului zaharat.

Într-o lucrare recentă, Wiliansky (322) a administrat serii scurte de fenformin la persoane cu diabet latent și afirmă că a constatat o scădere considerabilă a cazurilor cu diabet zaharat manifest.

Noi nu considerăm deocamdată că rezultatele prezentate de diferiți autori sînt convingătoare pentru a ne determina să introducem derivații de biguanidină sau de sulfoniluree în scopul prevenirii sau întîrzierii apariției stadiului manifest al diabetului zaharat și continuăm să recoman-

Scanned with OKEN Scanner

dăm evitarea obezității, evitarea alimentelor prea bogate în glucide, evitarea condițiilor stresante și exercitii fizice, tuturor celor care au rude de sînge cu diabet zaharat.

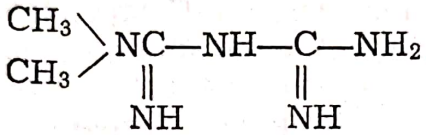
* * *

Vom prezenta în continuare unele preparate antidiabetice, începînd cu dimetilbiguanidina (meguanul) care este produsă în țară la noi, apoi feniletilbiguanidina (dibotin), care se află pe lista de import și butilbiguanidina (silubin retard), pe care am folosit-o la peste 100 de bolnavi de diabet zaharat pe o perioadă pînă la 2 ani.

DIMETILBIGUANIDINA

Sinonime : Meguan, metformin, glucophage, glucophage retard, LA 6023, diabex.

Formula :



N,N-dimethylguanilguanidinum hidrochloricum.

Proprietăți fizico-chimice : publere cristalină de culoare albă, cu gust amar, punct de topire : 223—227°, solubilă în apă, greu solubilă în alcool (238, 273).

Metabolism. Absorbția, răspîndirea în organism și eliminarea meguanului au fost urmărite la animale de laborator (șoarece) cu ajutorul moleculelor marcate, utilizîndu-se clorhidratul de N,N-dimetilguanilguanidina ^{14}C-2,4. S-a dovedit că după o slabă difuziune în întreg organismul, acesta se concentrează în peretele intestinal și în glandele salivare, indiferent de calea de administrare (238, 273).

Meguanul nu este metabolizat și se elimină ca atare pe cale renală și o parte prin materiile fecale. Nu se concentrează în ficat sau rinichi. Metforminul marcat radioactiv, administrat oral în doză de 300 mg, se elimină 62% nemodificat prin urină, în 24 de ore (29).

Timp de înjumătățire : 6—8 ore.

Durata de acțiune : 6—8 ore.

Acțiune farmacodinamică. Este normoglicemiant, exercitîndu-și această acțiune printr-un mecanism diferit de cel al derivaților de sulfoniluree, întrucît acțiunea sa are loc și în lipsa pancreasului endocrin, ca în diabetul zaharat fără pancreatectomie sau în cel obținut cu aloxan. S-a presupus că face posibilă o utilizare a unor mici cantități de insulină de natură endogenă și exogenă. La animalul diabetic, la nivelul ficatului exercită o acțiune glicogenopexică. Ar avea acțiune și la nivel celular blocînd citocromul C.

Nu s-au descris cazuri de acidoză lactică după meguan.

Meguanul ca și alți derivați de biguanidine, are o acțiune anorexiantă, căreia i se atribuie un rol favorizant în respectarea regimului alimentar indicat.

Scanned with OKEN Scanner

În plus, se consideră că și meguanul are o acțiune antilipidogenă și fibrinolitică.

În doze obișnuite nu provoacă hipoglicemie la omul sănătos și nici la diabetic.

Acțiunea antidiabetică se manifestă la 2—3 zile după administrarea medicamentului. Rezultatele după testul de încărcare orală cu o doză unică (3 grame) care să permită aprecierea eficienței meguanului, nu sînt concludente.

Mod de administrare : La bolnavii de diabet zaharat (stadiul manifest), a căror boală a debutat clinic după 30—40 de ani și la care regimul alimentar singur nu este capabil să realizeze echilibrarea metabolică, dar al căror diabet nu este marcat insulinodependent, se va începe cu o doză de 1—1,5 grame pe zi (2—3 comprimate) și dacă va fi nevoie doza va fi crescută pînă la 3 grame pe zi, ca apoi să se stabilească doza de întreținere, care de obicei este de 1—1,5 grame pe zi ; uneori este necesară o doză mai mare. Depășirea dozei de 3 g pe zi nu are nici o indicație, deoarece nu se va obține o eficiență mai crescută. Comprimatele de meguan se vor lua în timpul mesei sau imediat după masă. În unele cazuri de diabet zaharat cînd terapia cu meguan nu este singură capabilă să asigure un echilibru metabolic corespunzător, asocierea tolbutamidului ar fi posibil să asigure compensarea diabetului, iar alteori meguanul este capabil să permită scăderea numărului de injecții și a dozei de insulină zilnică.

Contraindicații : diabetul zaharat al copilului, al adolescentului (cînd nu este util nici ca tratament asociat), diabetul zaharat de tip juvenil, coma diabetică, cetoza diabetică, afecțiuni hepatice grave, sarcina.

Meguanul nu reprezintă o contraindicație definitivă la un diabetic care a făcut o cetoză diabetică din cauza indisciplinei bolnavului sau a unei boli intercurente. După dispariția stării de cetoză prin regim alimentar și insulină, meguanul poate fi capabil în monoterapie să asigure compensarea diabetului, ca în exemplul de mai jos :

Bolnava H. T., 51 de ani, talia 154 cm greutatea 81 kg prezintă diabet zaharat manifest din 1965, care se menține echilibrat numai cu regim alimentar. În ianuarie 1971, face abuzuri alimentare și se internează cu cetoză diabetică (glicemia 316 mg%, glicozuria 46 g/24 h cetonurie++. După tratamentul inițial cu insulină, se obține echilibrul metabolic și se continuă cu 3 comprimate de meguan zilnic, fiind externată cu o glicemie de 150 mg%, aglicozurică ; regimul alimentar : 100 g glucide, 20 g lipide, 70 g proteine, cu intenția ca în cadrul dispensarizării de la Centrul antidiabetic să se adapteze doza de meguan necesară zilnic.

Efecte secundare : Meguanul provoacă mai ales tulburări digestive ca : anorexie, greață, dureri epigastrice, vărsături, diaree sau constipație. Acestea determină de multe ori scăderea dozei și asocierea cu triferment.

Prezentare : Comprimate de 0,500 g în flacoane de 50 de comprimate.

GLUCOPHAGE RETARD — comprimate de 0,850 g dimetilbiguanidină, produs al laboratoarelor Aron (Franța).

Aceleași indicații ca și la alte preparate de metformin.

Scanned with OKEN Scanner

De obicei se administrează două comprimate pe zi, unul dimineaţa şi unul seara, la sfîrşitul mesei.

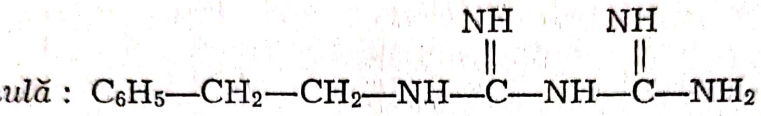
Nu se constată fenomene secundare digestive, renale, hepatice, cutanate, este bine suportat. Poate fi folosit în monoterapie sau cînd este necesar, adăugat la insulinoterapie.

FENILETILBIGUANIDINA

Pentru faptul că am avut posibilitatea să lucrăm cu dibotin şi pentru că el figurează pe lista de import, vom face cîteva referiri la acest preparat.

Sinonime : fenformin, dibotin, DBI, W 32, insoral, dipar, glucopastin, DB retard, dibein, prodiben, biquanil etc.

Formulă :



(1 feniletilbiguanid)

Proprietăţi fizico-chimice : substanţă albă, cristalină, hidrosolobilă.

Metabolism : este parţial metabolizat, parţial eliminat nemodificat prin urină. Se elimină ca N_1-p-hidroxi-feniletilbiguanidină.

Acţiune farmacodinamică : Dibotinul nu acţionează prin reducerea absorbţiei de glucoză şi nu are vreun efect asupra hipofizei anterioare, suprarenalei sau tiroidei. Williams sugerează că acţiunea dibotinului este dependentă de tulburarea metabolismului oxidativ şi creşterea glicolizei anaerobe. Steiner şi Williams afirmă că dibotinul afectează transportul electronilor în ciclul lui Krebs şi indică locul de acţiune-citocromii. Wick a arătat că influenţa asupra ciclului Krebs poate fi localizată la transportul de electroni dintre dehidrogenaza succinică şi citocromul C redus. Asemenea rezultate sînt criticate pentru faptul că s-au utilizat în experimentul pe animal doze foarte mari, depăşind cu mult pe cele terapeutice. Ungar crede că dibotinul acţionează direct la treptele NAD dependente ale ciclului Krebs, în timp ce sistemul citocrom-oxidază este blocat numai cînd există concentraţii nefiziologice.

În urma studiilor clinice, Butterfield afirmă că dibotinul interesează pragul tisular pentru glucoză, acţiune asemănătoare cu a insulinei.

Indicaţii : aceleaşi ca la toţi derivaţii de biguanidină :

— diabetul stabil al adultului, care nu poate fi echilibrat numai cu regim alimentar controlat ;

— în diabetul de tip juvenil, pentru a folosi o cantitate de insulină mai mică — numai dacă aceasta este posibil — şi pentru a obţine un control mai bun, îndeosebi al glicemiei nocturne ;

— în diabetul instabil, asocierea dibotinului putînd asigura un echilibru mai bun şi scăderea frecvenţei hipoglicemiilor.

Szanto afirmă „sperăm să ajungem timpul cînd terapia combinată se va discuta de la începutul tratamentului la toţi diabeticii vîrstnici şi nu numai la cei care nu răspund la tratamentul cu sulfoniluree."

Scanned with OKEN Scanner

Mod de administrare : cînd se folosesc comprimate de 25 mg doza zilnică este de 75—150 mg. Depășirea dozei poate determina apariția fenomenelor secundare.

De preferat să se înceapă cu o doză de 25 mg și să se mărească treptat, dacă este necesar.

Doza zilnică va fi fracționată în 2—3 prize.

Folosirea de preparate retard prezentate în capsule de 50 mg, dată fiind dezintegrarea în timp, are avantajul administrării unei singure doze, iar dacă este necesară o a doua doză, aceasta se va administra după 12 ore. Doza maximă recomandată este de trei capsule pe zi, nu se așteaptă un rezultat mai bun de la o doză mai mare și de aceea doza peste 150 mg zilnic este contraindicată. Cînd este suficientă o singură capsulă, aceasta se va administra dimineața după micul dejun ; cînd sînt necesare două capsule, se vor administra una dimineața și una seara, iar dacă sînt necesare trei capsule, se vor administra două dimineața și una seara. O asemenea atitudine se adoptă atît în monoterapie, cît și în terapia combinată cu derivați de sulfoniluree sau insulină.

La cazurile de diabet zaharat care au fost echilibrate cu insulină și în cazul cînd sînt indicii că dibotinul ar fi eficient, se procedează în mod diferențiat, în raport cu cantitatea de insulină care se administra. La bolnavii de diabet zaharat, la care se folosea o cantitate de insulină sub 20 u.i. pe zi, introducerea dibotinului (2—3 comprimate), se poate face suspendînd întreaga cantitate de insulină. La acei bolnavi, care primeau o doză de insulină mai mare, de exemplu 32 u.i. insulină cu acțiune prelungită (20 u.i. dimineața+12 u.i. seara), se va înlocui doza de seară cu o capsulă de dibotin, se va urmări timp de 4—6 zile care este eficiența dibotinului, iar cînd aceasta este bună, este posibilă scăderea dozei de dimineață la 12 u.i. și adăugarea a două capsule de dibotin. Controlul biologic din următoarele 4—6 zile, va indica dacă este posibil un asemenea tratament în continuare, dacă este posibilă renunțarea complet la insulină sau dacă o asemenea terapie este nesatisfăcătoare.

Capsulele sînt foarte bine tolerate, efectele secundare gastrointestinale care pot apare sînt rare. Ele se manifestă ca gust metalic, greață, vărsături, dureri abdominale. Acestea cedează la scăderea dozei sau suspendarea tratamentului. Dacă diareea continuă la 8—10 ore după întreruperea administrării de dibotin, se vor căuta alte cauze. În plus este posibilă apariția unei astenii tranzitorii. De asemenea poate apare acidoza lactică amintită deja la preparatele din grupa fenformin. Se recomandă atenție la cei cu leziuni renale și hepatice severe și, bineînțeles, nu se va administra dibotin în acidoza și coma diabetică, infecții, septicemii, la gravidele diabetice.

Fearnly și Chakrabarti (93) susțin că acțiunea fibrinoitică a dibotinului este susținută, nefiind urmată de rezistență ca în cazul steroizilor anabolizanți sau derivaților de sulfoniluree.

De asemenea se susține că dibotinul în artrita reumatoidă, dă modificări ale fibrinolizei, reduce VSH, fibrinogenul și îmbunătățește starea clinică (93).

Scanned with OKEN Scanner

Am folosit dibotin la 20 bolnavi între 35—65 ani, consideraţi că vor răspunde favorabil la o asemenea terapie. Rezultatele obţinute au fost foarte bune. Cinci bolnavi care prezentau tulburări digestive după meguan, n-au prezentat asemenea efecte secundare după dibotin. Din cei 20 de bolnavi, unul a prezentat tulburări gastrointestinale.

BUTILBIGUANIDINA

Sinonime : buformin (Germed), silubin, silubin retard, (Chemie-Grünenthal), W 37.

Formulă : $C_4H_9—NH—\underset{\underset{NH}{\|}}{C}—NH—\underset{\underset{NH}{\|}}{C}—NH_2—HCl$

1-butilbiguanidină

Proprietăţi fizico-chimice : greutate moleculară 193,7 ; punct de topire 174 °C.

Acţiune farmacodinamică : acţiune normoglicemiantă în general prin acelaşi mecanism ca şi a celorlalţi derivaţi de biguanidină. Buforminul se resoarbe rapid şi aproape complet. La două ore de la administrarea orală de buformin radioactiv mai mult de jumătate din substanţa administrată a dispărut din tubul gastrointestinal. Omul elimină, după 24 de ore, 80—90% din buforminul administrat oral, prin urină, nemetabolizat şi 10—20% prin scaun. Cu silubin retard este posibil să se menţină o valoare sanguină aproape constantă cel puţin 14 ore — Beckmann (29).

Indicaţii şi contraindicaţii : sînt aceleaşi cu ale celorlalţi derivaţi de biguanidină.

Efecte secundare : Silubin retard este foarte bine suportat din punct de vedere digestiv. Buforminul nu produce de obicei acidoză lactică.

Mod de administrare : doza zilnică trebuie adaptată de la caz la caz. În situaţia unei hiperglicemii care depăşeşte 200 mg% şi glicozuria este între 20—30 g/24 de ore, se recomandă să se înceapă cu trei drajeuri de silubin retard, două dimineaţa şi unul seara. Drajeurile vor fi luate în timpul sau după mese. Doza se va adapta apoi în raport cu rezultatele obţinute, pînă la stabilirea dozei de întreţinere, care de obicei nu depăşeşte două drajeuri pe zi (unul dimineaţa şi unul seara). În cazuri mai uşoare este suficient un drajeu dimineaţa.

Prezentare : Silubin-drajeuri de 50 mg ;
Silubin retard-drajeuri de 100 mg.

Scanned with OKEN Scanner

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS ASOCIAT ÎN DIABETUL ZAHARAT

De multe ori, în tratamentul unor cazuri de diabet zaharat pentru a obține echilibrul metabolic dorit, este necesar, în condiții de respectare strictă a regimului alimentar, să facem un tratament medicamentos asociat. La această problemă noi am mai făcut referiri în această lucrare.

Asocierea medicamentoasă poate să fie făcută între preparatele antidiabetice orale (un derivat de sulfoniluree și un derivat de biguanidină) sau între insulină și un preparat antidiabetic oral.

ASOCIEREA PREPARATELOR ORALE ANTIDIABETICE

Această asociere este hotărîtă atunci cînd cu monoterapia orală corect aplicată și respectată nu se obține un rezultat satisfăcător.

Terapia combinată a preparatelor antidiabetice orale permite echilibrarea unor cazuri de diabet zaharat care au prezentat o rezistență primară sau secundară la monoterapie.

Orlikowska (228) prin tratament combinat de derivați de sulfoniluree și dimetilbiguanidină a obținut pe lîngă un echilibru metabolic mai bun și o scădere importantă a AGL în plasmă.

Garcia-Viveros și colaboratorii (120) au obținut rezultatele favorabile cu asocierea clorpropamid și metformin, în eșecuri primare și secundare cu antidiabetice orale în monoterapie.

Malins (13) citînd pe Ungar, Boulet, Bloom, Richards, arată că adăugarea derivaților de sulfoniluree (tolbutamid) la tratamentul cu fenformin îmbunătățește în mod semnificativ rezultatele la 60% din diabeticii care au fost controlați numai cu fenformin. Un avantaj al tratamentului asociat este că doza de biguanidină nu trebuie să fie cea maximă, ceea ce asigură o toleranță digestivă mai bună.

Cînd se va apela la terapia asociată se va alege desigur atît derivatul de sulfoniluree, cît și derivatul de biguanidină cel mai eficient și care dă cele mai puține efecte secundare. În ceea ce privește preparatul de sulfoniluree, acesta poate fi altul decît cel administrat anterior. De exemplu, un bolnav de diabet zaharat era tratat cu tolbutamid și nu mai răspunde la acest medicament. La adăugarea derivatului de biguanidină, poate fi menținut tolbutamidul sau acesta poate fi schimbat cu un alt derivat de sulfoniluree cum ar fi daonil sau clorpropamid. În asemenea situație tre-

Scanned with OKEN Scanner

buie să ne convingem dacă noul derivat de sulfoniluree nu era capabil singur să restabilească echilibrul metabolic.

În ceea ce privește doza administrată inițial se recomandă o doză medie din preparatul antidiabetic asociat. Dacă un diabetic se trata cu patru comprimate de tolbutamid fără să se obțină rezultatul dorit, se vor adăuga 2—3 comprimate de meguan.

Există produse în care sînt asociate două preparate orale așa cum se poate observa în tabelul nr. 18.

TABEL NR. 18.

Asociații medicamentoase de preparate antidiabetice orale
— după Deuil (85), completat —

Denumirea comună		Denumirea comercială
1. Dimetilbiguanidină + Tolbutamid	(340 mg) (120 mg)	Glucosulfa
2. Clorpropamid+ N.N. dimetilbiguanidină N.N. dimetilbiguanidină retard	0,125 g 0,250 g 0,250 g	Diabiphage
3. Clorpropamid+ Feniletilbiguanid	0,125 g 0,030 g	Bidiabe
4. 2-benzolsulfonamido-5 methox-yethoxy-pirimidin-natrium (redul) Butilbiguanid (silubin)	1,0 g 0,100 g	Redul plus

Dacă terapia orală asociată nu permite obținerea echilibrării diabetului, este necesar să se apeleze la insulinoterapie. Am dori să subliniem ca această posibilitate să nu fie prea mult amînată, menținînd diabetul dezechilibrat, pentru a alege tot felul de combinații de tratament oral care se dovedesc ineficiente.

Asocierea derivaților de sulfoniluree cu cei de biguanidină, pe lîngă o acțiune antidiabetică mai eficientă are și avantajul unor reacții secundare mai reduse dat fiind că dozele necesare sînt mai mici — Bozza, Surrenti (50).

Debry și Laurent (81), Stötter și Szabo (291) justifică asocierea medicamentelor din cele două grupuri diferite de antidiabetice, prin îmbinarea acțiunii lor avînd deci un efect sinergic, sulfonilureele determină secreția de insulină, iar biguanidinele favorizează acțiunea insulinei secretate, crescînd clearance-ul vascular al hormonului.

La bătrîni se recomandă mai ales o terapie combinată, așteptînd de la derivații de sulfoniluree o creștere a producției proprii de insulină, ceea ce va permite și doze mai mici de biguanidine.

Scanned with OKEN Scanner

Mehnert (117) sistematizează avantajele și dezavantajele terapiei asociate (sulfoniluree + biguanidine).

Avantaje:

— mecanism de acțiune antidiabetic deosebit;

— obținerea unui efect mai puternic decît cu monoterapie cu sulfamide sau biguanidine;

— posibilitatea mai frecventă de a înlocui insulina;

— reducerea dozei de biguanidine care determină dispariția eventualelor efecte secundare gastro-intestinale;

— obținerea scăderii greutății corporale.

Dezavantaje:

— administrarea a două preparate este uneori mai greoaie;

— cumularea, deși rară, a efectelor secundare.

ASOCIEREA MEDICAȚIEI ORALE ANTIDIABETICE CU INSULINĂ

În unele cazuri de diabet zaharat insulinodependente asociația antidiabeticelor orale, mai ales a derivaților de biguanidină, poate să asigure obținerea echilibrării metabolismului glucidic și, uneori, se poate reuși ca doza de insulină necesară să fie mai mică decît cea anterioară, iar numărul de injecții mai redus.

Biguanidinele, care au o arie mai largă de activitate decît derivații de sulfoniluree, pot reuși să reducă doza de insulină pînă la 50%.

Bloom (40) a asociat 100 mg fenformin la 41 de bolnavi de diabet zaharat care necesitau insulină și la 11 din ei s-a putut scădea doza de insulină cu aproximativ 19,8%. În general nu a crescut frecvența acidocetozei, nu a scăzut colesterolul sanguin, nu s-au observat nici modificări importante ale greutății.

Pirart (249) consideră că tratamentul combinat de insulină și biguanidină nu contribuie la un echilibru mai bun al diabetului zaharat instabil.

Tehnicile în care se face această asociere sînt multiple. Oricare din ele ar fi folosită, trebuie vegheat atent să nu se instaleze starea de acidocetoză.

Dérot și colaboratorii (96), referindu-se la asocierea biguanidinelor la un bolnav cu diabet zaharat insulinodependent care se trata anterior cu insulină, face următoarea recomandare: se va respecta în continuare regimul, se vor introduce biguanidine și se va scădea cu două unități doza zilnică de insulină. Dacă va crește glicozuria sau va apărea acidocetoza, se va da cantitatea de insulină necesară. Dérot opinează că o asemenea asociere nu este indicată cînd doza zilnică de insulină depășește 20 u.i. El consideră că mai ales două situații pot beneficia de asocierea biguanidinelor la insulină:

— diabetul insulinoinstabil și

— diabetul insulinodependent supraponderal.

În ceea ce privește doza de insulină anterioară, noi am obținut rezultate favorabile și cînd erau necesare doze de insulină pînă la 30 u.i. zilnic; considerăm că doza de 20 u.i. zilnic, indicată de Dérot este prea mică.

Scanned with OKEN Scanner

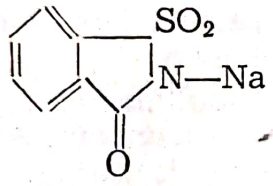
Asociaţia medicamentoasă ridică o serie de probleme. Fiind un tratament mai complicat, în general el nu poate fi făcut unor bolnavi incapabili să înţeleagă rostul asocierilor şi nu este exclus ca uneori asemenea bolnavi care nu colaborează să renunţe la insulină, considerînd că tabletele sînt suficiente.

De asemenea, nu ar avea rost ca asocierea unor derivaţi de biguanidină care antrenează efecte secundare digestive, să provoace anorexie la un diabetic şi aşa normo sau uşor subponderal şi să se creeze astfel posibilitatea instalării unei stări de denutriţie şi chiar hipoglicemie postinsulinică, din cauza ingerării unei insuficiente cantităţi de alimente.

ZAHARINA

A fost descoperită în 1879. În ţara noastră, zaharina se prezintă sub formă de comprimate, un comprimat conţinînd 0,025 g natrium imidsulfobenzoicum.

Formulă :



Proprietăţi fizico-chimice : sarea de sodiu a imidei sulfobenzoice este o pulbere albă, cristalină, fără miros, solubilă în apă (1 parte la 1,5 părţi) şi mai puţin solubilă în alcool. Precipită în mediu acid (238). Are o putere de îndulcire de 360 ori mai mare decît a zahărului (255).

În diluţia între 1 : 10 000—1 : 100 000 are gust dulce.

În diluţia 1 : 1 000 gustul este amar (238).

Ea se utilizează de către diabetici ca îndulcitor, înlocuind astfel zahărul. De subliniat, că ea trebuie adăugată după pregătirea preparatelor respective, întrucît prin fierbere capătă gust amar.

Un comprimat de zaharină echivalează cu puterea de îndulcire a unei bucăţi de zahăr cubic. Nu este metabolizată în organism. În 24 de ore, 75—90% din cantitatea ingerată este eliminată prin urină, iar restul prin fecale. Faptul că nu este nici metabolizată, nici reţinută în organism, explică toxicitatea sa foarte redusă.

Efectele secundare ale zaharinei au fost puţin studiate, unele cercetări experimentale au arătat că provoacă dezordini renale la cîine şi efecte cancerigene la nivelul vezicii urinare la unele animale.

La cîine, 39 g administrate în 10 zile nu au dat nici o tulburare ; doze mari zilnice administrate 2 ani la şobolan nu au provocat fenomene secundare.

În administrarea prelungită, se afirmă că provoacă tulburări gastrointestinale prin iritaţie locală. Poate provoca o uşoară creştere a acidităţii gastrice.

Nu s-a limitat numărul de comprimate, care se poate consuma zilnic, dar se apreciază că 4—8 comprimate sînt suficiente.

Scanned with OKEN Scanner

CICLAMAȚII

Pentru faptul că zaharina nu are un gust suficient de plăcut, ba chiar puțin amar, iar la căldură este instabilă, s-a căutat un alt produs cu putere de îndulcire și astfel cercetările efectuate au dus la descoperirea în 1937 a ciclamaților care sînt săruri de sodiu sau de calciu ale acidului ciclamic. Au o putere de îndulcire (edulcorantă) de 30 de ori mai mare decît zaharoza, deci de 10 ori mai mică decît a zaharinei.

Ciclamații au un gust plăcut, imitînd pe cel al zahărului, nu se descompun la căldură, au un preț redus — Ravina (255) — și au cîștigat rapid un teren vast în prepararea a numeroase produse alimentare (băuturi gazoase, creme, deserturi, înghețată), folosite mai ales de diabetici și obezi, dar și de mulți din aceia care vor să-și mențină o greutate ideală, ciclamații neavînd valoare calorică.

În S.U.A., consumul anual depășește 8.000 de tone, constatîndu-se că unii copii consumau între 2—5 grame ciclamați pe zi. Majoritatea tabletelor edulcorante conțin zece părți ciclamat și o parte zaharină cu o putere de îndulcire de 60. Dar se utilizează și numai ciclamați.

În ultima perioadă, o serie de studii au subliniat că folosirea dozelor crescute de ciclamați ar avea o serie de efecte secundare. Astfel consumul crescut de ciclamați, de exemplu 12 g pe zi la adult, poate produce :

— tulburări intestinale : diaree prin efect osmotic (127), tulburări histoenzimologice ale celulelor intestinale,

— tulburări de creștere,

— interesări ale tiroidei, suprarenalelor, diminuarea fecundității la animal,

— efecte cancerigene.

În mod normal, ciclamații ingerați se elimină 2/3 în scaun și 1/3 prin urină sub formă de ciclohexilamină, dar este posibil ca o parte din ciclohexilamină să nu fie eliminată și să fie metabolizată în organism în diciclohexilamină care are putere cancerigenă (127).

Administrîndu-se doze mari la șobolani, Oser a constatat apariția la unele animale, a unui carcinom papilomatos. Rudali și colaboratorii (255), administrînd 20—25 mg de ciclamați pe zi la șoareci, au constatat după 300—600 zile carcinoame hepatocelulare și pulmonare, dar care se pot dezvolta și spontan la aceste animale. Se consideră că ciclamații de sodiu posedă o oarecare acțiune cancerigenă, cel puțin la rozătoare.

În 1968, un raport al Food and Drug Administration (S.U.A.) a semnalat că ciclohexilamina este capabilă să provoace modificări cromozomice, dar tot Food and Drug Administration, declara în 1950, că sărurile de ciclamați nu au nici o toxicitate asupra organismului uman.

Problema toxicității posibile a ciclamaților s-a complicat și din cauza intereselor financiare enorme pe care le antrenează pentru producătorii lor (menținerea sau suprimarea din comerț). Hotărîrea guvernului japonez de a suprima întrebuințarea ciclamaților, cu excepția diabeticilor, a dus la consumarea suplimentară de 240.000 tone de zahăr pe an (255).

Scanned with OKEN Scanner

FAO și OMS-ul recomandă o doză care să nu depășească 50 mg/kg corp/zi, fiind admise 3,5 g/zi pentru adult și 1,2 g/zi pentru copil.

Conținutul în ciclamați trebuie să fie indicat pe fiecare ambalaj. În S.U.A. ciclamatul a fost scos de pe lista produselor inofensive pentru alimentație.

Există preparate edulcorante ca neohesperidina și dihidrochalcona extrase din glicozizi de origine vegetală, care au o putere de îndulcire de 1.000—2.000 de ori mai mare decît a zahărului și nu s-a observat că ar avea vreun efect toxic (127).

Deschamps și colaboratorii (340) au studiat influența ciclamatului asupra valorilor glicemiei la copii normali și diabetici și nu au observat vreo modificare. Această lucrare nu confirmă ipoteza, după care gustul ar exercita o influență asupra glicemiei printr-un mecanism reflex. Dozajul insulinemiei plasmatice la 3 subiecte nu a arătat nici o modificare a secreției de insulină.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. *Aiello R., Turner D., Schwartzstein L., Adrian E., De Turner A.:* Evaluación del tratamiento prolongado de diabeticos tip adulto con glibenclamida. VII-th Congress of the IDF, Buenos Aires, 1970.
2. * * * *: Alcohol sensitivity to sulphonilureea. Brit. med. J., 1964, 5409, 186.
3. *Anghelescu L, Băcanu G.:* Forme clinice particulare de reacţii hipoglicemice în tratamentul diabetului zaharat. Medicina Internă 1970, XXII, 4, 481.
4. *Anghelescu L, Băcanu G., Ţurcanu V., Bartl F.:* Aprecierea eficacităţii terapeutice a unui saluretic de tipul politiazidei (Renèse). Medicina Int. 1969, XXI, 2, 205.
5. *Anderson O.:* Insulin binding antibodies in patients treated with pig or ox insulin. VI-th Anual Meeting, European Association for the Study of Diabetes, Varşovia, 1970.
6. *Antoniades N., Bougas A., Cammerini Davalos R., Pyle M.:* Insulin regulatory mechanisms and diabetes mellitus. Diabetes 1964, 13, 3, 230.
7. *Andreev D., Tarkolev N.:* Blood glucose, IRI and FFA changes after loading with tolbutamide of diabetics, pretreated with butylbiguanide. VI-th Annual Meeting, European Association for the Study of Diabetes, Varşovia, 1970.
8. *Ariëns E.:* Oral antidiabetics. Dose, plasma concentration and effect. III Capri Conference, Il Ponte, Milano, 1969.
9. *Assan R.:* Antigénicité de l'insuline. Path. Biol. 1966, 14, 9—10, 612.
10. *Assan R., Aubert Ph., Souchal B., Tschobroutsky G., Dérot M.:* Analyse de 154 cas d'acidocetoses graves chez des diabétiques. Presse méd. 1969, 77, 12, 423.
11. *Aubertin E., Aubertin J., Aparicio M.:* Perfection du traitement du diabète non-consomptif par l'association : Regime restrictif-Chlorpropamide et evéntuellement Biguanidies. Le Diabète 1965, 13, 3, 91.
12. *Azérad E., Lubetzki J., Duprey J., Croisier., Bernier J., Blanc D.:* L'insuline plasmatique au cours des pancreatites chroniques. Le Diabète, 1970, 18, 2, 112.
13. *Azérad E.:* La proinsuline. Med-Hyg. 1970, 28, 899.
14. *Azérad E.:* Discussions sur la thérapeutique du diabète. Méd. Hyg., 1971, 29, 935, 5.
15. *Azérad E., Lubetzki J., Duprey J., Friedler D.:* L'acidose lactique chez les diabétiques. Presse méd. 1969, 77, 47, 1705.
16. *Azérad E., Lubetzki J.:* Le traitement du diabète par la phenyétilbiguanide, Sem. Hôp. 1969, 42, 52, 3192.
17. *Baciu I:* Fiziologie — Bucureşti, Editura Didactică şi Pedagogică, 1970.
17a. *Barret J., Boshell B.:* Tolbutamide in the treatment of insulin resistance. Diabetes 1962, 11, Supplement, 35.
18. *Basabe J., Viktora J., Lopez N., Wolff F.:* Specificity for diazoxide blockade of insulin secretion. VII-th Congress of the International Diabetes Federation, Buenos Aires, 1970.

Scanned with OKEN Scanner

19. *Bataille J., Brucher J.:* Lesion cérébrales par hypoglycémie dans un cas de coma post-hypoglycémique mortel chez un diabétique traité depuis 34 ans Le Diabète 1962, X, 6, 4.
20. *Băcanu G.:* Aspecte ale arteriopatiei şi gangrenei diabetice a membrelor inferioare. Teză doctorat, Timişoara 1969.
21. *Băcanu G., Anghelescu L., Ţurcanu Valentina:* Pentru o terminologie unitară în diabetul zaharat. Viaţa Medicală 1968, XV, 15, 1009.
22. *Băcanu G.:* Unele greşeli în tratamentul diabetului zaharat. Viaţa Medicală 1962, IX. 12, 665.
23. *Băcanu G., Ţurcanu V., Pop T., Drăgulescu I.:* Coma hipoglicemică postalcoolică la nediabetic şi la diabetic. Viaţa Medicală 1971, XVIII, 3, 113.
24. *Băcanu G., Anghelescu L.:* Observaţii asupra comei hipoglicemice, Viaţa Medicală 1965, XII, 8, 535.
25. *Băcanu G., Savin M., Musteţiu H., Nemet A.:* Criterii de tratament cu sulfamide hipoglicemiante în diabetul zaharat. Medicina Internă 1963, XV, 8, 957.
26. *Băcanu G., Anghelescu L., Ţurcanu V.:* Dimetilbiguanidina (Meguan-ul) în terapeutica diabetului zaharat. Medicina Internă 1968, XX, 11, 1938.
27. *Băcanu G., Anghelescu L., Ţurcanu V.:* Some results observed in medical outpatinet treatment of diabetics, VÎ-th Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes, Varşovia, 1970.
28. *Băcanu G., Anghelescu L., Ţurcanu V., Neamţu L.:* Aspecte de eficienţă în asistenţa medicală ambulatorie a bolnavilor de diabet zaharat. Timişoara Medicală 1970, XV, 3—4, 351.
29. *Băcanu G., Anghelescu L., Drăgulescu I.:* Die perorale Behandlung des Zuckerkrankheit, Diabetes mellitus, Verlag der Wiener Medizinischen Akademie, Wien, 1970.
30. *Beckmann R.:* Zur Pharmakodynamik der Biguanide. 2. Internationales Biguanid Symposium, Düsseldorf, 1967.
30 a. *Beckmann R., Lintz W., Schmidt-Böthelt E.:* Pharmacokinetic studies with buformin retard-VII. Congress of the International Diabetes Federation, Buenos Aires, 1970.
31. *Berger W.:* Editorial. Med. Hyg. 1970, 28, 931, 1373.
32. *Berger W.:* Diabète sucré — Thérapeutique orale — Ars medici 1968, 23, 8, 1099.
33. *Bergman H.:* Hypoglicemic coma during sulphonylurea therapy. Acta med. scand. 1965, 177, 287.
34. *Beringer A., Geyer G., Möslacher H., Fragl K., Thaler H.:* Die Wirkung von Buformin auf den Leberstoffwechsel. 2. Internationales Biguanid Symposium, Düsseldorf, 1967.
35. *Berson S., Yalow R.:* Imunologic reactions to insulin. Diabetes, Williams, Hoeber, New-York, 1962.
36. *Bertrand C. M.:* Les hyperlactatémies pathologiques au cours des traitements par la phenformine. Presse méd. 1970, 78, 1, 13.
37. *Best Ch.:* La grande découverte — Santé du monde, 1971, Fev-Mars, 4.
38. *Binder C.:* Absorbtion of injected insulin, Munksgaard Copenhagen, 1969.
39. *Bîcleşeanu Cornelia:* Cercetări enzimatice asupra acţiunii medicamentelor antidiabetice. Teză doctorat IMF Cluj, 1969.
40. *Bloom A.:* Phenformin in insulin-dependent diabetics. VI-th Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes, Varşovia, 1970.
41. *Boudin G., Labet R., Mikol J.:* Les encéphalopathies des hypoglycémies spontanées-Journées annuelles de diabétologie de l'Hôtel Dieu, Paris, 1965.
42. *Boulet P., Mirouze J., Fruteau Delaclos C.:* L'hypoglycémie insulinique dans la vie du diabétique equilibré. Montepllier Méd. 1954, 97, 46, 48.
43. *Boulin R.:* Traitement du diabète sucré. 1 vol. G. Doin, Paris, 1956.
44. *Boulin R., Gueniot M., Lapresle C.:* Etude des modifications hématologiques entrainées par l'emploi du BZ 55. Le Diabéte 1957, 5, 301.
45. *Bour H.:* Avant-propos. Rev. Prat 1970, XX, 31, 4993.
46. *Bourel M., Simon M., Lenoir P., Turpin J., Chouvel A., Breton R.:* Hypoglycémies par sulfamides hypoglycémiants. Sem. Hôp. 1968, 44, 28, 1879.

Scanned with OKEN Scanner

120. *Garcia-Viveros M., Gomez-Perez J., Rull A., Lozano-Castaneda O.:* Treatment of maturity-onset stable diabetics with low doses of chlorpropamide-metformin. VII-th Congress of the IDF, Buenos Aires, 1970.
121. *Ghenes S.:* Indicațiile și contraindicațiile sulfamidoterapiei antidiabetice. Klinicheskaia mediţina, 1961, 6, 17.
122. *Gligore V., Fekete I.:* Unele aspecte ale alergiei insulinice. Medicina internă, 1967, XIX, 12, 1457.
123. *Gligore V., Duma V., Lucaciu O., Boloșiu H.:* Cercetări privind incidența și semnificația anticorpilor antiinsulinici în diabetul zaharat. Timișoara medicală, 1971, XVI, 2.
124. *Gomez F., Jequir E., Rüedi B., Felber J.:* Peripheral action of butylbiguanide in man: increased glucose uptake and glucose oxidation. VI-th Annual-Meeting of European Association for the Study of Diabetes, Varșovia, 1970.
125. *Gottlieb B., Auld W.:* Metformin in treatment of diabetes mellitus. Brit. Med. J., 1962, III, 10, 680.
126. *Groen J., Van der Geld H. G., Bollinger R. E., Willebrands A. P.:* The antiinsulinic effect of epinephrine: ist significative for the determination of serum insulin by the rat diaphragm method. Diabetes, 1958, 7, 272.
127. *Guy-Grand B., Duchier J., Dorf G., Bour H.:* La diabétique et la nutrition en 1970. Rev. Prat. 1970, XX, 6, 785.
128. *Hadley W.:* Insulin treatment of diabetees mllitus. The Medical Clinic of North America, 1965, 49, 4, 921.
129. *Hammerl H., Kranzle Ch., Pichler O., Studlar M.:* Über den Einfluss von Buformin auf die freien Fettsäuren, das freie Glyzerin und die Blutglukose bei gesunden sowie bei Patienten mit einem latenten oder manifesten Diabetes mellitus. 2. Internationales Biguanid Symposium, Düsseldorf, 1967.
130. *Hanauer L., Batson J.:* Anaphylactic shock following insulin injection. Diabetes, 1961, 10, 2, 105.
131. *Haupt E., Beyer J., Ditschuneit H., Schöffling K.:* Comparative studies on the action of some new highly potent sulfonylureas. VI-th Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes, Varșovia, 1970.
132. *Hollobaugh S., Bhaskar-Rao M., Kruger F.:* Studies on the site and mechanism of action of phenformin. Diabetes, 1970, 19, 1, 45.
133. *Hornet N.:* Diabetul tiazidic. Viața medicală, 1965, XII, 19, 1345.
134. *Hoshi M., Shreere W.:* Relase and production of IRI by isolated, perfused rat pancreatic islets, VII-th Congress of the International Diabetes Federation, Buenos Aires, 1970.
135. *Ilarion F.:* Contribuții la studiul tratamentului și profilaxiei diabetului zaharat. Teză doctorat, IMF Iași, 1969.
136. *Iversen J., Miles W.:* Evidence for a feed-back by insulin in physiological concentrations of insulin secretion in the isolated perfused canine pancreas. VII-th Congress of the International Diabetes Federation, Buenos Aires, 1970.
137. *Irsigler K., Schütz P.:* Energy utilization in obese subjects changed by dimethylbiguanide. VI-th Annual Meeting of European Association for the Study of Diabetes, Varșovia, 1970.
138. *Jahnke K., Daweke H., Liebermeister H., Schilling W., Grünklee D.:* Über den Einfluss von Buformin auf das Verhalten von Gewicht und Stoffwechselmetaboliten bei Fettsüchtigen mit und ohne Störung der Glukosetoleranz. 2. Internationales Biguanid Symposium, Düsseldorf, 1967.
139. *Joslin E., Root H., White P., Marble A.:* The treatment of diabetes mellitus, 10 th ed, Lea Febiger, Philadelphia, 1959.
140. *Justin Besanon L., Péquignot H., Deuil R., Ettiene J., Magdelaine M., Julien J.:* Un nouveau cas d'insulino-résistance traité avec succès par l'ACTH. Sem. Hôp., 1960, 36, 44—45, 2381.
141. *Kahn A., Adachi M., Hill J.:* Diabetogenic effect of L-asparaginase. Preliminary communication. Le diabète, 1970, 18, 2, 135.

Scanned with OKEN Scanner

332. *Ricketts H.*: Editorial Statement, Diabetes, 1970, 19, Supplement Study 2.
333. * * *: Statement Regarding the university Group Diabetes Program (U.G.D.P.). Diabetes, 1970, 19, supplement 2.
334. *Edwards C.*: Oral Hypoglycemic Agents Report of the Food and Drug Administration, Diabetes 1970, 19, supplement 2.
335. * * *: A Study of the Effects of Hypoglycemic Agents on Vascular Complications in Patients with Adult-onset Diabetes 1. Design, Methods and Baseline Results. Diabetes, 1970, 19 supl. 2, 747.
336. * * *: A Study of the Effects of Hypoglycemic Agents on Vascular Complications in Patients with Adult-onset Diabetes. II. Mortality Results. Diabetes, 1970, 19, Supl. 2, 789.
337. * * *: Are Antidiabetic Drugs dangerous? Brit. med. J., 1970, IV, 5733, 444—445.
338. *Condaccioni J., Rubin Ph., Mattei A., Vague Ph.*: Quatre hypoglycémies graves dont une mortelle au cours du traitement par glibenclamide. Le Diabète, 1971, 19, 1, 37.
339. *Raymond J., Chimènes H., Klotz P.*: Les dangers d'hypoglycémies sévères au glibenclamide. Le Diabète, 1971, 19, 1, 31.
340. *Deschamps I., Tichet J.*: L'influence du cyclamate sur la glycémie d'enfants normaux et diabétiques. Le Diabète 1971, 19, 1, 21.
341. *Sabo I.*: Ficatul diabetic — Teză doctorat I.M. Timișoara 1961.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor : Dr. Marilena Spiru.
Redactor tehnic : Mariana Constantinescu.
Corector : Emilia Dumitrescu.

Editat de Ministerul Industriei Chimice — Secția Propagandă I.P.A.C.
București, 1972.

Intreprinderea Poligrafică „Banat" Timișoara,
Calea Aradului nr. 1/A.
Republica Socialistă România.

Comanda nr. 460.

Scanned with OKEN Scanner

ERATA

Pagina	Rîndul	În loc de	Se va citi
3	5 de jos	tolbutamidul	derivații de sulfoniluree
10	12	diabeticului	diabetului
31	3	era	erau
35	11	diametici	diabetici
51	34	descriere	descrise
72	36	diadragma	diafragma
74	16	disculfurice	disulfurice
76	22	eliberat	eliberată
81	5—6	insuliniă sistematică	insulinică
84	12	25	24
94	24	diecare	fiecare
140	13	emedicament	medicament
143	2	elimină	se elimină
157	27	leniletilbiguanidină	feniletilbignauidină
160	17	lua	luat
166	6 de jos	fibrinoitică	fibrinolitică

Redactor : Dr. Marilena Spiru.
Redactor tehnic : Mariana Constantinescu.
Corector : Emilia Dumitrescu.

Editat de Ministerul Industriei Chimice — Secția Propagandă I.P.A.C.
București, 1972.

Intreprinderea Poligrafică „Banat" Timișoara.
Calea Aradului nr. 1/A
Republica Socialistă România.

Comanda nr. 460.

Scanned with OKEN Scanner